UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 146

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ABCES DU POUMON A BACILLE PYOCYANIQUE

(à propos de quatre Observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JUILLET 1971

par

JEAN-CLAUDE CONSTANT

Membres du Jury...
- MM. A. DELAUDE — *Président*
- MONNIER
- ALBAREDE — *Assesseurs*
- JOVER
- LE TALLEC — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0086

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 146

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ABCES DU POUMON A BACILLE PYOCYANIQUE

(à propos de quatre Observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JUILLET 1971

par

JEAN-CLAUDE CONSTANT

Membres du Jury...

MM. A. DELAUDE	*Président*
MONNIER	*Assesseurs*
ALBAREDE	*Assesseurs*
JOVER	*Assesseurs*
LE TALLEC	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

PRÉSIDENT de l'UNIVERSITÉ M LARENG

1er Vice-Président : M. MATHIS

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. MONNIER Toulouse-Purpan

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. ENJALBERT Toulouse Rangueil

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.** LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale Sud	**GADRAT**
Clinique chirurgicale	FIGAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	POULHES
Clinique chirurgicale et du cancer	**GRIMOUD**
Clinique chirurgicale infantile et ortophédie	**PASQUIE**
Clinique chirurg. orthopédique et traumatologique	**RIEUNAU**
Clinique de chirurgie cardio-vasculairee	**ENJALBERT**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**BAZEX**
Clinique des maladies des voies urinaires	**LHEZ**
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD M
Clinique médicale infantile et puériculture	**SOREL**
Clinique médicale de la première enfance	**BARDIER**
Clinique de neuro-chirurgie	**LAZORTHES**
Clinique neurologique et psychiatrique	**GERAUD**
Clinique obstétricale	**PONTONNIER**
Clinique odonto-stomatologique	**CADENAT**
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**CALVET**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**DELAUDE**
Clinique rhumatologique	**RUFFIE René**
Accouchement et obstétricie sociale	**JAHIER**
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	**POULHES**
Anatomie pathologique	**FABRE Jacq.**
Anesthésie et réanimation	LARENG
Bactériologie et virologie	M^me^ **ENJALBERT**
Biophysique médicale A	MM. **AUVERGNAT**
Biophysique médicale B	**BRU**
Chimie biologique	**VALDIGUIE P.**
Electro-radiologie	**MARQUES**
Embryologie générale	**BROUSSY Jean**
Hématologie	**RUFFIE Jacq.**
Histologie	**BIMES**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène et médecine sociale	**MONNIER**
Immunologie	**DUCOS**
Médecine légale et médecine du travail	**PLANQUES**
Pathologie chirurgicale	**DAMBRIN**
Pathologie générale et médécine expérimentale	**SENDRAIL**
Pathologie médicale	**RIBAUT**
Physiologie	**LAPORTE Yves**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**BAISSET**
Sémiologie et clinique médicale	**LAPORTE Jacq.**
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	**BOUISSOU**
Biochimie médicale	**DOUSTE-BL.**
Histologie et embryologie	**PLANEL**
Maladies infectieuses	**ARMENGAUD**
Oto-Rhino-Laryngologie	**CLAUX**

Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROEESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
Bactériologie, parasitologie, virologie	M^me^ LARENG
Biochimie médicale	VALDIGUIE P.
Chirugie générale	GEDEON
Chirugie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	PONS
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Ophtalmologie	DEODATI
Pédiatrie	DALOUS
Pneumo-phtisiologie	ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pédiatrie	REGNIER
Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique	BES
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Médecine générale	ARLET Jacq.

AGREGES

Médecine générale	MM. CALAZEL
Médecine générale	LE TALLEC
Chirurgie générale	FICAT
Chirurgie générale	GAUBERT
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Obstétrique	ESPAGNO Guy

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

Section Pharmacie

Botanique et cryptogamie	
Chimie analytique	MM. PITET
Chimie analytique, toxicologie et hygiène indust.	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galémique et matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et parasitologie pharm.	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M. COUTURIER
Sciences naturelles	M^me^ CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM. BERTRAND
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	M^me^ LASCOMBES
Microbiologie	MM. MICHEL G.
Pharmacodynamie	CROS Jean
Physiologie	DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
Chimie biologique	SOULA Georges
Toxicologie	MALBOSC R

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES SŒURS ET A MES FRERES

A MA FAMILLE

A MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier de l'accueil que vous nous avez toujours réservé dans la Clinique de Pneumo-Phtisiologie.

Soyez assuré de notre respect et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur MONNIER

Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été sensible à votre enseignement, et vous remercions pour l'amabilité de votre accueil.

Nous vous exprimons notre très grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur ALBARÈDE

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse. En témoignage de notre reconnaissance et en signe de remerciement pour l'aide précieuse qui a permis l'élaboration de notre étude.

Monsieur le Professeur JOVER

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous exprimons notre respectueuse gratitude et vous remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

Monsieur le Professeur LE TALLEC

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu faire partie de notre jury de thèse. Nous vous remercions très respectueusement et nous vous exprimons notre très grande reconnaissance.

A PAUL LEOPHONTE

Pour l'aide amicale qu'il m'a apportée tout au long de ce travail.

INTRODUCTION

Le bacille pyocyanique a été considéré pendant longtemps comme un germe de faible virulence, presque inoffensif, saprophyte de la peau, de l'intestin, du rhino-pharynx.

Depuis, des circonstances nouvelles ont permis son développement, surtout en milieu hospitalier :

— *la découverte des antibiotiques* et leur application trop systématique, surtout des antibiotiques à large spectre actifs sur les bacilles Gram (+), sélectionnant les bacilles Gram (—), résistants à une antibiothérapie dite de couverture classique ;

— *l'augmentation du nombre des investigations* exploratrices aboutissant à l'inoculation du germe ;

— *les progrès thérapeutiques* permettant la survie des malades graves et très fragiles aux infections.

Ce caractère d'actualité du germe nous a paru rendre intéressant le rapport de quatre observations de suppurations pulmonaires primitives à bacille pyocyanique, observées ces derniers mois dans le service de Clinique Pneumo-Phtisiologique du Professeur DELAUDE.

Après avoir rappelé les caractéristiques du bacille pyocyanique, nous rapportons nos quatre observations. A partir de ces faits cliniques, nous rappelons les aspects généraux de l'infection respiratoire à Pseudomonas Aeruginosa pour terminer sur les modalités de son traitement, renouvelé récemment par l'utilisation de la Gentamycine et de la Carbénicilline.

CHAPITRE I

BIOLOGIE DU BACILLE PYOCYANIQUE

I. — Généralités.

II. — Morphologie :
Caractères culturaux.
Les pigments.

III. — Caractères biochimiques.

IV. — Caractères antigéniques.

V. — Antagonisme microbien
et propriétés antimicrobiennes.

VI. — Pouvoir pathogène expérimental.

VII. — Vitalité et résistance.

I. — GENERALITES

Le bacille pyocyanique, ou pseudomonas aeruginosa ou pyocyana, famille des pseudomonadaccae, ordre des pseudomonadacés, a été isolé pour la première fois du « pus bleu » d'un pansement, en 1882 par GESSARD.

C'est un germe ubiquitaire :

— *répandu dans la nature* (air, eau, sol, où il participe à la dégradation des matières organiques),

— *commensal habituel des téguments* sains, des sécrétions glandulaires ou des muqueuses urinaires, digestives ou vaginales.

II. — MORPHOLOGIE

A l'examen microscopique, le bacille pyocyanique se présente comme :

UN FIN BATONNET :

— *rectiligne*, 1 à 3 microns de long et 0,5 micron de large, isolé ou groupé en amas,

— *très mobile*, grâce à une ciliature polaire unique.

— *non capsulé*, quoiqu'une substance muqueuse péri-bacillaire puisse réaliser l'aspect d'une pseudo-capsule tendant à diminuer sa mobilité,

— *gram négatif*.

Le corps bacillaire est facilement teinté par les colorants basiques d'aniline. Le flagelle n'est rendu visible que par des méthodes spéciales.

A) CARACTÈRES CULTURAUX

1) BESOINS NUTRITIFS.

Il s'agit d'un germe peu exigeant :

— *Les milieux nutritifs usuels* conviennent parfaitement à sa croissance (bouillon nutritif ou gélose nutritive) ;

— *La température optimale* est de 37°. Mais sa tolérance thermique, de 5° à 42°, est grande. Il est détruit par chauffage à 58° pendant 30 mn, à 60° pendant 15 mn.

— *Le pH* optimum est de 7,2; la tolérance va de 6 à 8 de pH.

2) Aspect des colonies bactériennes.

— *En milieu liquide, bouillon nutritif :* Après 24 heures d'étuve apparaît, dans la zone ensemencée, un trouble homogène, avec en surface une pellicule grisâtre, « voile » qui s'épaissait en un dépôt glaireux. Deux caractères remarquables :

— *la coloration bleu-vert* fluorescente en surface,

— *l'odeur arômatique,* comparée à celle de fleurs de seringa ou d'acacia.

— *En milieu solide, sur gélose nutritive :* En surface apparaissent des colonies rondes, de 3 à 4 mm, surélevées, nacrées au centre, avec un bord plus plat, prenant rapidement l'aspect de colonies larges, plates, ternes, à bords irréguliers, dont le *reflet métallique,* correspondant à l'apparition de zones de lyse, est très caractéristique (en raison de sa teinte d'airain, métallique, il a été baptisé aeruginosa par Migula).

— *En 24 heures,* elles prennent *une coloration bleu-vert* qui s'intensifie les jours suivants :

— une large aération est nécessaire à sa production,

— sur gélose, elle apparaît au niveau des colonies confluentes,

— en bouillon, d'abord en surface.

B. — LES PIGMENTS

Avant la découverte du germe responsable, Fordos, en 1860, avait déjà étudié le pigment du « pus bleu » et l'avait obtenu à partir d'une solution chloroformée.

Puis Gessard reprend l'étude des pigments sécrétés par le pyocyanique qu'il a isolé et en décrit quatre variétés.

1) Description.

a) *La pyocyanine ou « pigment bleu ».*

— *soluble* dans l'eau et le chloroforme,

— se comporte en solution aqueuse comme *un indicateur de pH*, rouge en milieu acide, bleu en milieu alcalin, incolore en milieu neutre, et

— *un indicateur d'oxydo-réduction :* en milieu réducteur se transforme en leuco-dérivé incolore, par oxydation donne un pigment jaune ou pyoxanthose.

Wrede (1930) en a établi la formule chimique. C'est un dérivé de la *Phénazine.*

b) *Pyoverdine (pigment vert, fluorescent ou fluoresceine).*

— Hydrosoluble, mais insoluble dans le chloroforme.

— Indicateur de pH et d'oxydo-réduction également.

— Peut être oxydé en un pigment brun-rouge, la Pyorubine.

c) *Un pigment rouge dit Erythrogène.*

d) *Un pigment brun dit Mélanogène.*

— Insoluble dans l'eau et le chloroforme.

— Non indicateur de pH.

— Produit par quelques rares souches.

Ces pigments ont un grand intérêt pratique, pour le diagnostic bactériologique, l'identification de l'espèce et l'étude des mécanismes enzymatiques.

2) Identification.

a) *Seule, la Pyocyanine est caractéristique de l'espèce* Pseudomonas aeruginosa.

— Le pigment vert fluorescent peut être élaboré par d'autres espèces de bacilles pyocyaniques non pathogènes pour l'homme.

— La pyocyanine est fréquemment masquée par la Pyoverdine dans les milieux de culture : il suffit d'ajouter un peu de chloroforme à la culture, seule la pyocyanine s'y dissout et se colore en bleu.

b) *La production de pigments par* Pseudomonas aeruginosa *est sujette à variation* (déjà vu par GESSARD).

Il existe des germes ayant tous les caractères du bacille pyocyanique mais ne colorant pas les milieux usuels : les conditions de culture, son potentiel d'oxydo-réduction, la composition du milieu, ont une forte influence sur l'élaboration du pigment.

Certains artifices sont utilisés pour mettre en évidence ces pigments :

— repiquages successifs dans milieux bien aérés,

— culture en eau peptonée et sur gélose-peptone glycérinée,

— milieux de KING :

A) favorable pour pyocyanine,

B) favorable pour pyoverdine.

Il existe même des souches partiellement ou totalement apigmentées, isolées le plus souvent chez des malades traités depuis longtemps par les antibiotiques, d'où :

Difficulté pour le diagnostic bactériologique.

3) ROLE.

— *La pyocyanine :*

* *rôle important dans la respiration cellulaire* en tant que transporteur d'H2, entre les déshydrogénases et et le système des cytochromes,

* *activité antibiotique.*

— *La pyoverdine :*

* rôle mal connu,

* pour certains, précurseur de pyocyanine.

III. — CARACTERES BIOCHIMIQUES

1) MÉTABOLISME RESPIRATOIRE.

— *Le bacille pyocyanique est strictement aérobie.* Ensemencé en gélose profonde, il ne se développe qu'à la surface

du milieu en contact avec l'air.

Ceci correspond à un équipemnet enzymatique particulier, ne fonctionnant qu'en aérobiose avec deux traductions pratiques :

— la positivité de la recherche de la cytochrome-oxydase,

— celle de la catalase.

2) Métabolisme glucidique.

— Le catabolisme glucidique, typiquement oxydatif, est la source d'énergie essentielle.

— Des milieux spéciaux (faiblement peptonés, tamponnés et gélifiés), permettent la recherche du mode d'utilisation du glucose et la différenciation des espèces entre elles. Ainsi, le Pseudomonas aeruginosa oxyde le glucose, le mannitol, le d-arabinose, mais reste inactif sur le lactose, maltose et saccharose.

— La recherche de l'utilisation du citrate de sodium comme seule source de carbone dans le milieu synthétique minéral de Simmons est constamment positive et indispensable à l'identification du genre Pseudomonas.

3) Métabolisme protidique.

Ce germe posède un fort pouvoir protéolytique grâce à l'action de nombreux enzymes qui ont un rôle dans la pathogénie de l'infection pyocyanique (à l'opposé du faible pouvoir glucidique).

Il se manifeste en culture par :

— la liquéfaction d'albumine d'œuf coagulé.
— la digestion du sérum de bœuf, de la gélatine,

D'autres caractères métaboliques permettent de définir le genre Pseudomonas et l'espèce Aeruginosa :

— Réduction des nitrates en nitrites ou azote gazeux.

— Abondante production d'ammoniaque dans les milieux de culture.

— Positivité de recherche d'arginine déshydrolase.

— Absence de production d'indole.

— Absence de lysine et d'ornithine décarboxylase.

4) Métabolisme lipidique.

Son étude est essentiellement centrée sur la recherche d'une lécithinase sur gélose au jaune d'œuf.

IV. — CARACTERES ANTIGENIQUES

C'est avec le bacille pyocyanique que Charrin et Roger (1899), ont découvert le phénomène de l'agglutination.

Le Pseudomonas aeruginosa possède :

— un antigène H flagellaire, thermolabile,

— un antigène O somatique, thermostable.

13 groupes antigénique O ont été dénombrés et 3 sous-groupes.

La connaissance de ces groupes revêt un grand intérêt pour le diagnostic bactériologique et épidémiologique.

L'antigène O est lié à une endotoxine G.L.P. (comparable à celle des entérobactéries).

En 1958, Honna et coll. mettent en évidence dans l'autolysat de culture une substance antigénique et toxique fractionnée par électrophorèse en deux composés :

— *Composé II :* complexe ADN-ARN poly-ribose-phosphaté,

— *Composé I :* fraction essentielle, toxique antigénique, décomposée sous l'action du formol en deux fractions :

* une protéine dénaturée.

* un composé IpH : c'est un polysaccharide. Il a les mêmes caractères que le complexe entier, et les propriétés biologiques de l'antigène classique : il est précipité spécifiquement par le sérum de lapin immunisé à l'aide de suspension de bactéries homologues chauffées 2 h. 30 à 100° C et formolées.

Elles donnent *une réaction d'agglutination sur lame des*

bacilles correspondants, ce qui permet de caractériser les souches de Pseudomonas aeruginosa.

V. — ANTAGONISME MICROBIEN ET PROPRIETES ANTIBACTERIENNES

L'antagonisme microbien de Pseudomonas aeruginosa est connu depuis longtemps.

— Au XIX[e] siècle, les chirurgiens savaient que l'apparition du « pus bleu » était dans une certaine mesure bénéfique, car il ne s'y associait jamais de gangrène gazeuse.

— De même, en ensemençant avec du bacille pyocyanique une culture de bactéridie charbonneuse, celle-ci ne prolifère plus et est finalement détruite.

— On avait remarqué qu'il se produisait parfois des phénomènes d'autolyse spontanée des cultures en bouillon, comme avec le pneumocoque.

Ces propriétés antibactériennes sont dues à trois facteurs :

— aux pigments et à leurs métabolismes,

— aux bactériocines ou pyocines,

— à la lyse bactériophagique.

1) La lyse chimique due aux pigments et a leurs métabolites.

En 1902, Emmervich et Loew extraient d'un filtrat de culture du germe, une substance détruisant « in vitro » d'autres bactéries, et la nomment pyocyanase : c'était le premier antibiotique isolé.

En 1932, Hettche et Kramer reconnaissent à la pyocyanine les mêmes propriétés bactéricides.

La découverte de la pénicilline par Fleming et son obtention à l'état pur par Chain et Flory donnent un regain d'intérêt à ces propriétés antibactériennes.

Schoental (1941) identifie, dans les cultures de bacille pyocyanique, trois substances antibactériennes possédant une activité sur le vibrion cholérique et le staphylocoque doré.

— *La pyocyanine* est fortement bactéricide, mais très toxique.

— *L'Alpha-oxyphénazine*, ou pigment jaune, de toxicité plus faible et également très active, extraite de cultures plus âgées.

— *Le « bactériolytic factor »*, extrait de cultures de deux à trois mois, incolore, doué d'une forte activité lytique sur le vibrion cholérique.

Hays (1945) obtient, par action de l'alcool à chaud, un extrait très antibactérien vis-à-vis de nombreuses espèces.

Dubach (1947) tente des applications thérapeutiques d'une pyocyanine synthétisée, moins toxique que la naturelle, donnant de bons résultats en usage local dans la stérilisation des porteurs de germes diphtériques et en ophtalmologie, en usage général dans la brucellose expérimentale.

2) Les pyocines.

Jacob (1954) montre que 75 % des souches de bacille pyocyanique élaborent des substances antibiotiques spécifiques, antigéniques et non virulentes : les pyocines.

Il s'agit d'un principe actif, élaboré par les germes contre d'autres souches d'une même espèce, comme les colicines du colibacille ou pesticines du bacille pesteux.

Ces substances sont désignées par le terme général de bactériocines.

3) La lyse bactériophagique.

La revue générale concernant la lysotopie de Pseudomonas aeruginosa, réalisée par J.-F. Vieu, met l'accent sur l'intérêt que représente cette lysotopie dans l'épidémiodologie des infections hospitalières.

Les difficultés rencontrées dans le typage de ce germe sont mises en évidence, avec essentiellement la lysogénie d'un nombre élevé de souches et l'instabilité des lysotypes.

Néanmoins, sa mise en œuvre, associée éventuellement à la pyocinotypie, permet d'apporter une aide efficace au diagnostic épidémiologique.

VI. — POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

Charrin avait longuement étudié la « Maladie pyocyanique expérimentale » et avait tenté de préciser les différentes

manifestations des poisons du germe : manifestations vasomotrices ,convulsivantes, hémorragiques.

— *Le bacille pyocyanique n'est pathogène, chez l'animal, qu'à fortes doses :*

— l'injection sous-cutanée au lapin entraîne une lésion locale scarrifiée et des manifestations pouvant entraîner la mort;

— même résultat avec 1/4 cc intraveineux.
A l'autopsie : vascularité aiguë et diffuse.

— *Elle contribue à préciser le rôle des différentes fractions du bacille :*

— *Pyocyanine et Endotoxine* ont une action secondaire par rapport aux autres fractions.

— *La substance muqueuse péribacillaire* semble protéger la bactérie de la phagocytose et exalter ainsi sa virulence.

— *L'hémolysine et les enzymes extracellulaires* semblent responsables des lésions de vascularité.

— *Les substances protéolytiques* des manifestations hémorragiques et nécrotiques.

— *La lécithinase* de l'œdème et de l'induration.

Au total :

Armé de puissants ferments protéolytiques, d'une endotoxine capable de résister aux antibiotiques, le bacille pyocyanique est générateur d'infections générales graves à la favuer des circonstances favorables actuelles.

VII. — VITALITE - RESISTANCE

Vitalité :

— Cultivé sur milieux de culture usuels à la température laboratoire,

— Détruit par chauffage à 58° pendant 30 mn ou 60 % pendant 15 mn,

— Tué par antiseptiques usuels.

Résistant à la plupart des antibiotiques.

Chapitre II

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

Mme N... Marie-Jeanne, âgée de 61 ans, est hospitalisée pour une poussée d'insuffisance respiratoire dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, le 8 mai 1970.

— *On relève dans ses antécédents :*

- depuis une dizaine d'années, des bronchites à répétition compliquées d'épisodes asthmatiformes paroxystiques ;
- un angor d'effort.

— *Dans le courant du mois d'avril* 1970, à l'occasion d'un épisode de pneumopathie aiguë, elle présente une première décompensation cardio-respiratoire compliquée après quelques jours d'évolution, d'une vomique qui motive son hospitalisation dans le service.

Pendant les douze jours qui ont précédé l'hospitalisation, Mme N... recevait dans un service d'Hospice, tous les jours :

— Tétracycline : 500 mg I.V.

— Chloramphénicol : 2 g I.V.

— Méthylprédnisolone : 50 mg I.V.

— *A l'entrée,* elle accuse :

Un état général médiocre avec température à 38°5, une toux ramenant une expectoration purulente verdâtre abondante ; une dyspnée avec cyanose des extrémités.

A l'examen clinique, des râles bronchique dans les deux champs pulmonaires sans signe d'insuffisance ventriculaire droite.

* *Aux radiotomogrphies pulmonaires :* une image hydro-aérique du lobe supérieur droit (segment postérieur), avec des signes diffus de distension pulmonaire et de volumineux troncs artériels, pulmonaires.

* *La Vitesse de Sédimentation* est très accélérée à 100 à la première heure ; il existe une hyperleucocytose importante (18°600 GB) avec 87 % de polynucléaires neutrophiles, une glycémie normale, des transaminases oxoloacétiques à 75 UI.

Les tests tuberculiniques sont positifs mais la recherche du BK direct et en culture reste négative.

Les hémocultures et les urocultures restent stériles.

* *L'examen bactériologique de l'expectoration et du pus ramené* par ponction transpariétale de l'abcès, retrouve à plusieurs reprises une culture pure et abondante de Bacille Pyocyanique sensible à l'antibiogramme à Céphalotine Gentamycine, puis Colimycine.

Cette malade apparaîssait donc essentiellement comme une insuffisante respiratoire chronique en poussée de décompensation. La suppuration pulmonaire n'a été reconnue que par la radiographie thoracique systématique. Jamais le syndrome de suppuration n'a paru présenter un aspect clinique de sévérité propre.

Sous Gentamycine (80 mg I.M.), Céphalotine (4 g I.M.) pendant un mois, puis Colimycine (4 millions) et Gentamycine (80 mg) pendant un mois, et le dernier mois Sulfaméthaxazole-Trimethoprime (4 comprimés par jour), l'évolution a été favorable. Ce traitement général a été complété par trois injections locales transpariétales de 2 millions de Colimycine, non poursuivies après l'apparition d'un pneumothorax partiel.

La malade quitte le service après ces trois mois, avec un bilan biologique normal, une expectoration stérile, un bon état général, un examen endobronchique normal. Il persistait une petite image claire polycyclique qui devait disparaître trois mois plus tard.

Abcès du poumon à Bacille Pyocyanique, chez une bronchitique chronique ayant présenté une décompensation respiratoire.

OBSERVATION N° 2.

Monsieur E... Elie, âgé de 64 ans, est hospitalisé dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, le 19 août 1970, pour une suppuration pulmonaire.

— *On relève dans ses antécédents :*

- des bronchites hivernales à répétition,
- une arthrose bilatérale de la hanche avec impotence fonctionnelle notable.

— *Le* 20 *juillet* 1970

Il subit une arthroplastie totale de l'articulation coxo-fémorale droite. L'intervention se déroule normalement, mais dans les jours qui suivent, le malade présente une température oscillante avec pouls dissocié et grimpant ; une thérapeutique anti-coagulante est instituée à titre systématique.

— *Le* 29 *juillet* 1970

L'aggravation du tableau clinique devenue franchement infectieux, conduit à instituer une antibiothérapie associant Tétracycline et Linocomycine par voie parentérale. La radiographie pulmonaire pratiquée ce jour-là, est normale.

— *Le* 1er *août* 1970

Monsieur S... présente un tableau sévère associant :

* un collapsus avec un bruit de galop à l'auscultation cardiaque et des signes électrocardiographiques de cœur pulmonaire aigu ;
* une dyspnée avec un foyer de condensation pulmonaire gauche avec opacité inhomogène, non systématisée à la radiographie ;
* une hyperthermie à 41° avec altération de la conscience.

Une thérapeutique symptômatique du choc et de l'hyperthermie est instituée, associée à une antibiothérapie par Oxacilline (2 g puis 4 g) et Chloramphénicol (3 g).

Dans les jours qui suivent, le péril vital immédiat paraît jugulé, mais le syndrome radio-clinique pulmonaire persiste malgré l'antibiothérapie, et, le malade est admis le 19 août

1970 dans le service de Pneumophtisiologie du Professeur DELAUDE.

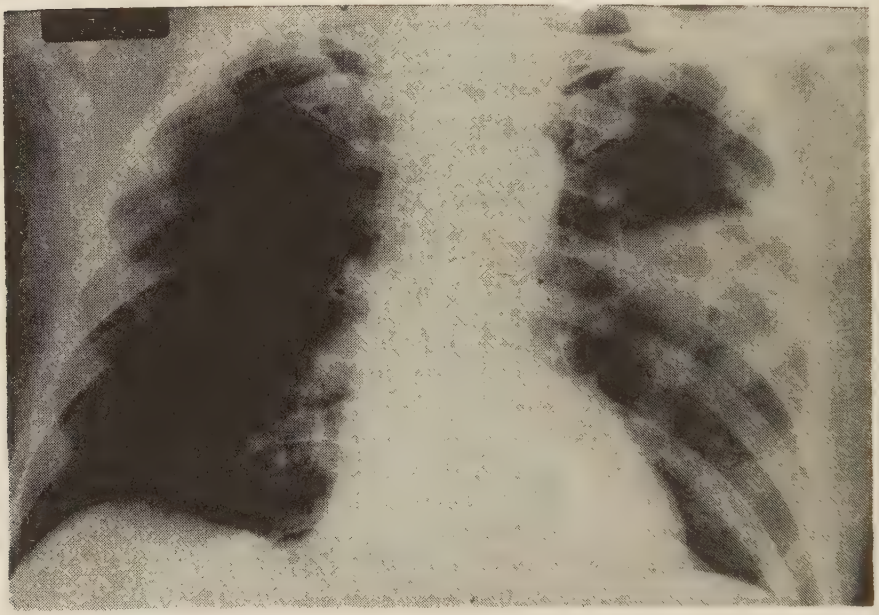
— *A l'entrée,* on note :

* ***Une altération majeure de l'état général*** avec une température oscillante autour de 38°.

* *Une vomique fractionnée.*

A l'examen clinique, des œdèmes des membres inférieurs et un syndrome en foyer de la région axillaire gauche.

* *Aux radiotomographies* pulmonaire, une image hydro-aérique à grand axe vertical d'une dizaine de centimètres, dans le lobe supérieur gauche.



* *La Vitesse de Sédimentation* est à 30 mm à la première heure ; il existe une leucocytose (7 000 GB) avec polynucléose (79 %), une glycémie normale, une hypoprotidémie par hypoalbuminémie, une élévation des SGOT à 110 UI. Les SGPT et LDH sont normaux, les tests tuberculiniques positifs.

* *Les hémocultures et les urocultures* sont stériles, mais on retrouve dans l'expectoration à plusieurs reprises un

bacille pyocyanique en abondance, sensible uniquement à la Gentamycine et à la Colimycine.

* *Les bacilloscopies* sont négatives en direct et également en cultures.

Au total, il s'agissait d'un abcès du lobe supérieur du poumon gauche à Bacille Pyocyanique, chez un bronchitique de 64 ans, débilité par une intervention chirurgicale dans la génèse duquel on pouvait discuter :

— la surinfection d'un infarctus pulmonaire,

— une localisation septique post-bactériémique.

Dès la connaissance de l'antibiogramme, Monsieur S... est traité par :

— Colimycine : 4 millions.
— Gentamycine : 160 mg par voie parentérale et,
— Héparine à dose anticoagulante.

— *L'évolution est rapidement favorable et après deux mois de traitement, il quitte le service,* avec un état clinique et biologique normal, une expectoration stérile, un examen endobronchique normal. Néanmoins, il persiste sur les radiotomographies, une image claire, polycyclique, détergée, de la région axillaire gauche.

Surinfection d'un infarctus pulmonaire à Bacille Pyocyanique chez un malade opéré, ayant reçu une antibiothérapie systématique, sélectionnant le Bacille Pyocyanique.

OBSERVATION N° 3

Madame R... Colette, 34 ans, est hospitalisée dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, pour un état de mal asthmatique le 15 décembre 1970.

— *Il s'agit d'une asthmatique ancienne :*

* Apparition de crises d'asthme dans l'enfance, ayant disparu à la buberté.

* Lors de la deuxième grossesse, il y a 3 ans, les crises ont réapparu, crises sévères nécessitant l'emploi de fortes doses de corticoïdes et de nombreux séjours dans le service pour état de mal.

— *Le 15 décembre* 1970

La malade est hospitalisée pour un pré-état de mal asthmatique traité par les corticoïdes (Dexaméthasone : 8 mg, et Théophylline), entraînant une amélioration sensible.

Les bilans biologiques (sanguin, rénal, hépatiques), bactériologique, radiologique sont normaux.

— *Le 24 décembre* 1970

Après une période d'amélioration, reprise d'un état de mal avec retentissement sur le cœur droit, traité par :

— Dexaméthasone : 16 puis 24 mg I.V.
— Cédilanide : 1 ampoule par I.V.
— Thiophénicol : 1 g 50.

Dans les jours qui suivent, apparition d'un état subfébrile à 37°5 - 38°, et le 2 janvier 1971 *d'une vomique, sanglante et purulente.*

* *Au point de vue biologique :*

— La Vitesse de Sédimentation est à 60 àla première heure avec à l'hémogramme une hyperleucocytose à 25 700 et 90 % de polynucléaires neutrophiles.

— L'azotémie, la glycémie sont normales.

* *Au point de vue bactériologique :*

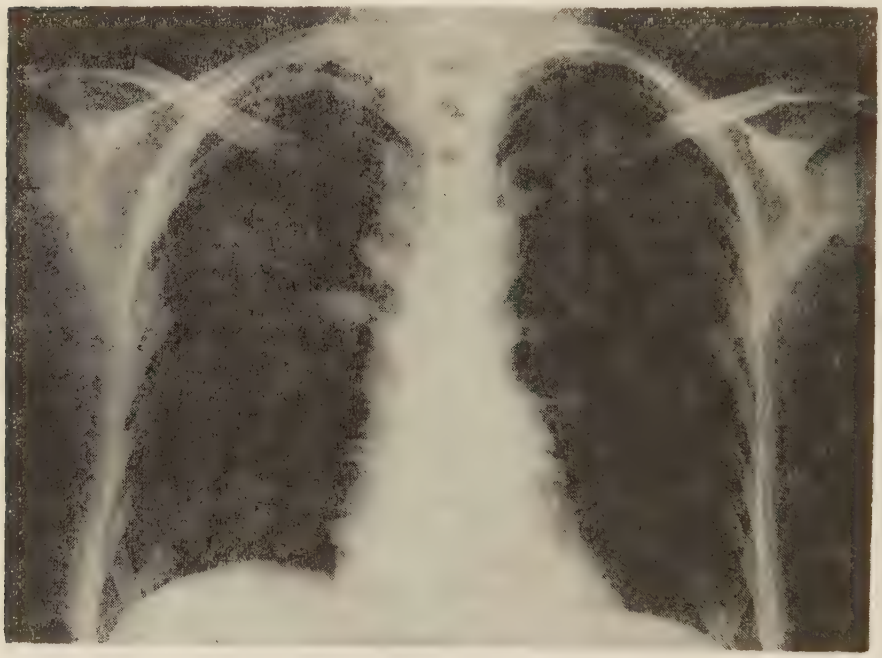
— Dans l'expectoration : culture abondante, pure de bacille Pyocyanique, sensible à Kanamycine, Gentamycine le 4 janvier 1971.

— Les urocultures et les hémocultures sont stériles.

* *Les radiotomographies* révèlent :

— *A droite :* une image cavitaire apicale de 5 cm de diamètre avec une zone minime de condensation péricavitaire, polycyclique sous et rétroclaviculaire interne et moyenne.

— *A gauche :* une image cavitaire avec un fin liseré de condensation juxtahilaire et sous claviculaire.



La malade reçoit :

— Gentamycine (40 mg × 3) I.M.
— Kanamycine (0,5 g × 3) I.M.

En résumé : il s'agit d'une malade de 34 ans, asthmatique ancienne, traitée par les corticoïdes, qui au cours de son hospitalisation pour état de mal asthmatique, présente deux abcès pulmonaires à Bacille Pyocyanique.

— *Evolution immédiate.*

Devant la persistance de l'expectoration purulente avec fébricule aux alentours de 38°, l'accroissemente des images cavitaires avec augmentation des diamètres des abcès à la radiographie (10-12 cm à droite), une vitesse de sédimentation toujours accélrée à 109 mm à la première heure, une hyperleucocytose à 18 300 avec 92 % de polynucléaires neutrophiles, la présence du Bacille Pyocyanique pur dans les examens de crachats, la thérapeutique est modifiée :

— Colimycine : 2 millions × 2.

— Gentamycine : 1 ampoule × (120 mg).

— Rifampicine : 2 gélules × 2 (1 200 mg).

— Kanamycine : 0,5 g × 3.

— *Le* 20 *et le* 21 *janvier* 1971

Deux ponctions transpariétales : à droite et à gauche, ramènent toutes deux du Bacille Pyocyanique pur, sensible à Colimycine et Gentamycine.

La Rifampicine et la Kanamycine sont alors arrêtées (24 janvier 1971).

Entre temps, la malade a reçu 6 injections transpariétales intracavitaires de Gentalline (40 mg).

— *A partir du* 25 *janvier* 1971

Le problème pulmonaire passe au second plan, dominé par le problème rénal.

Le 25 *janvier* 1971, l'urée sanguine est à 0,90 g avec une créatininémie sanguine à 59, une clearance à 8 ml/mn pour une diurèse de 1 litre 100.

Le 31 *janvier* 1971, l'urée sanguine est à 1 g.

— Le traitement en cours est suspendu.

— La malade est mise sous Carbenicilline (5 g × 3) en perfusion et transférée dans le Service de Néphrologie du Professeur Suc pour une *insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie.*

— A l'entrée, sur le plan biologique l'urée sanguine est à 1 g 26 pour une urée urinaire à 3 g 8/l et il existe surtout

une hypokaliémie à 2,7 mEq et une kaliurie élevée à 24 puis 41 mEq/l.

— L'amélioration est progressive sous simple régime avec à sa sortie le 13 février 1971 :

- une azotémie normale,
- une hypokaliémie associée à un diabète calcique avec une hypocalcémie à 60 mg et une hypercalciurie à 440 mg/24 heures, signant une atteinte tubulaire.

— La malade a présenté un rash urticarien important attribué à la Carbénicilline et ayant nécessité l'emploi d'antihistaminiques.

— L'étiologie médicamenteuse d ela néphropathie est retenue à cause de l'association d'antibiotiques néphrotoxiques - Kanamycine - Gentamycine et surtout Colimycine.

Mme R... revient le 13 février 1971 :

— avec pour thérapeutique :
- Aldactone (4 comprimés).
- Carbénicilline (5 g × 3).

— toujours subfébrile à 37°3 - 37°8 ;

— avec une V.S. à 40, 12 500 GB ;

— avec des radiotomographies montrant une rétraction de l'image cavitaire à gauche et persistance d'une image bulleuse à droite : donc amélioration sensible.

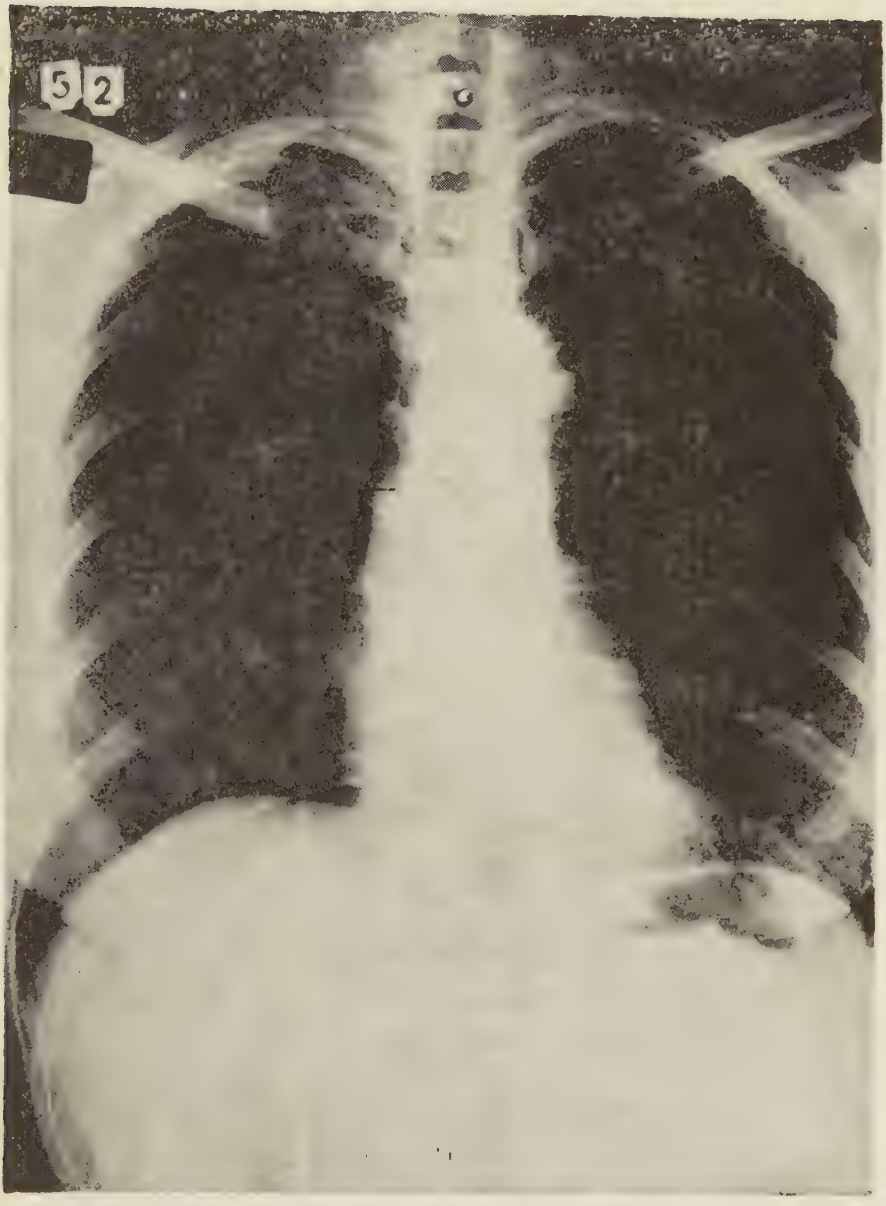
L'évolution dans le mois qui va suivre est satisfaisante :

— *tant sur le plan clinique* avec disparition de la fièvre et reprise de l'appétit et du poids ;

— *que sur le plan biologique*, avec diminution progressive de l'hyperleucocytose à 6 400, et une VS à 12/22, ainsi qu'un bilan rénal normal.

— *Sur le plan radiologique :* avec comme séquelle une image claire bulleuse, résiduelle, volumineuse à droite.

Le traitement par la Carbénicilline est définitivement arrêté le 27 mars 1971.



— *A partir du* 30 *mars* 1971 :

* Apparition de troubles digestifs avec atteinte de l'état général, nausées, vomissements, sans signes objectifs à l'examen.

* La Vitesse de Sédimentation est accélérée à 46/70, précédant l'apparition d'un ictère avant les caractères biologiques d'une hépatite virale.

— *La malade quitte le service le* 29 *avril* avec un bilan pulmonaire, rénal, hépatique normaux.

Suppuration pulmonaire bilatérale à Bacille Pyocyanique chez une asthmatique recevant de fortes doses de corticoïdes, traités avec succès par la Carbénicilline par voie générale.

OBSERVATION N° 4

Monsieur C... Gabriel, âgé de 20 ans, a été hospitalisé dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, pour une infection pleuro-pulmonaire bilatérale après trachéotomie.

Il s'agit d'un malade sans antécédent notable, dont l'histoire clinique remonte au 13 novembre 1969. Ce jour-là, Monsieur C..., renversé par une voiture, présente une fracture des deux os de la jambe droite sans autre lésion notamment cérébrale.

— *Le* 14 *novembre* 1969, la fracture est réduite sous anesthésie générale. Le réveil est normal, mais on assiste ensuite à une obnubilation progressive de la conscience, aboutissant le 15 novembre au coma. A ce moment-là on note :

— des crises convulsives généralisées surtout nettes à gauche,
— un coma profond,
— des crises de décérébration provoquées,
— le fond d'œil objective un léger œdème papillaire à gauche,
— enfin, on observe des pétéchies palpébrales, tandis que l'auscultation pulmonaire révèle un encombrement des bases avec une hypersécrétion des voies aériennes supérieures.

Il est discuté. Un hématome de la fosse postérieure, mais le contexte et l'existence de pétéchies qui seront plus nombreuses dans les heures suivantes, font penser à la possibilité d'une embolie graisseuse.

Le malade est transféré dans le Service de Neuro-Chirurgie où, devant la profondeur du coma et l'importance des

troubles respiratoires avec encombrement, une trachéotomie est pratiquée.

— *L'examen révèle* des pétéchies sous conjonctivales extrêmement abondantes, étendues également au cou, au thorax, à la partie supérieure des membres et à l'abdomen, évoluant par rashs successifs.

— *L'évolution* est caractérisée, tout d'abord par une amélioration progressive de la conscience avec disparition du syndrome pyramidal irritatif et des crises de décérébration : la conscience était normale début décembre. Mais, des poussées fébriles désarticulées pouvant relever de différentes causes, s'installaient :

* *avec un encombrement pulmonaire* à l'origine d'une bronchopneumopathie bilatérale,

* *une hépatite virale* intercurrente, survenant début décembre sur cet organisme extrêmement fatigué et amaigri.

* 3 *hémocultures* objectivaient la présence de Bacille Proteus type « Providencia » sensible à Gentamycine Kanamycine.

Il existait, de plus, des escarres sacrées importantes.

Le problème, après un certain temps d'évolution, semblait se circonscrire au traitement d'une infection pulmonaire bilatérale aggravée par la trachéotomie, mais il était impossible de décanuler le malade, étant donné l'importance de l'encombrement.

Le traitement institué à base d'Héparine, de corticoïdes et d'antibiotiques (Pénicilline et Streptomycine, Tétracycline, Céphalosporine et Chloramphénicol), n'avait qu'un effet mineur.

— *A l'entrée dans le service,* l'état de Monsieur C... est le suivant :

- extrêmement affaibli, amaigri, cachectique, présentant des escarres sacrées importantes,

- fièvre oscillante, avec des clochers à 39°, 39°5,

- existence d'un pyopneumothorax bilatéral par pneumopathie bulleuse et nécrotique. Une aspiration par drain de Monaldi, bilatérale, retire deux litres de pus.

- le reste de l'examen cliniqu eest négatif, mis à part des troubles du comportement.

* *Les examens biologiques* révèlent :

— Une hyperleucocytose à 27 000 avec 83 % de polynucléaires neutrophiles.

— Une VS accélérée à 30/85, puis 85/118 avec une légère anémie.

— Les bilans électrolytiques sanguins et urinaires sont normaux.

* *Différents examens bactériologiques* ramènent au niveau du pharynx, de la canule de trachéotomie et surtout du pus pleural, l'association microbienne suivante :

— *Bacille Pyocynanique* en culture extrêmement abondant, sensible à Gentamycine, Colimycine.

— *Staphylocoque* doré, sensible à Céphalotine.

Le Professeur MONNIER auquel est présenté le dossier, ordonne une antibiothérapie associant :

— Carbénicilline : 8, 10 et 12 g par jour.
— Gentamycine : 2 ampoules par jour.
— Céphalotine : 12 g par jour.

Ce traitement est institué à partir du 31 décembre, avec par ailleurs, des transfusions sanguines, une alimentation parentérale et hypercalorique par sonde gastrique.

On assiste alors à une amélioration passagère, mais au bout de 23 jours de traitement, le tableau de pyopneumothorax avec les mêmes germes au niveau du prélèvement, existe toujours. La leucocytose est encore élevée à 18 000 avec 89 % de polynucléaires neutrophiles.

Dans ces conditions, le traitement par la Carbénicilline est arrêté, on passe à la Colimycine I.V. et Sultirène, lorsque brutalement, le 27 janvier 1970, le malad eest décédé dans un tableau d'hémoptysie foudroyante sans lésions trachéales très importantes.

Suppuration pulmonaire bilatérale à Bacille Pyocyanique et Staphylocoque doré, chez un trachéotomisé, inaccessible aux divers traitements antibiotiques.

Chapitre III

LES INFECTIONS A BACILLE PYOCYANIQUE

I. — Historique.

II. — Les localisations infectieuses du bacille pyocyanique.

III. — Les infections respiratoires
a Pseudomonas aeruginosa.

I. — HISTORIQUE

Désignées sous le nom de « pourriture d'hôpital », au XIX[e] siècle, par les chirurgiens des hôpitaux militaires, les infections à Pseudomonas aeruginosa ont, depuis l'apparition des antibiotiques, pris une grande importance. Toutes les publications traitant de l'infection à bacille pyocyanique soulignent sa progression depuis 1945 :

— Forkner, en 1958, relève 23 cas de septicémie en trois ans ; Curtier, en 1961, en publie 91 cas, observés en dix-huit ans.

— Vic-Dupont, J.-F. Monsallier, H. Rochant et F. Vachon, en 1964, analysent 26 cas d'infections sévères à bacilles gram négatifs, traitées à la Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Claude-Bernard ; dans 8 des 12 infections à pyocyanique observées, l'évolution est fatale.

— En Réanimation Respiratoire, à l'Hôpital Claude-Bernard, chez 110 malades trachéotomisés et présentant, soit une poliomyélite respiratoire, une polyradiculonévrite de Guillain-Barre, un tétanos, un coma toxique, un emphysème pulmonaire, Vic-Dupont, J. Lissac et Ph. Amstuz, en 1962, notent 37 cas d'infections plus ou moins sévères du poumon ou de bactériémie à bacille pyocyanique, avec 17 décès.

— Au premier Colloque Européen sur l'hospitalisme, Van de Casteele, Soots et Rouvillois révèlent que 30 à 40 % des malades chirurgicaux présentent des complications infectieuses diverses et que deux germes, en pratique, dominent toute l'infection hospitalière chirurgicale : le pyocyanique et le staphylocoque.

II. — LES LOCALISATIONS INFECTIEUSES DU BACILLE PYOCYANIQUE

La découverte du bacille pyocyanique dans l'organisme peut avoir un pronostic extrêmement grave en fonction de la topographie, du terrain, du mécanisme de l'infection.

On distingue deux grands groupes de localisation (il n'existe pas de statistiques globales permettant de fixer la fréquence relative de ces différents types d'infection) :

— Les infections superficielles,

— Les infections profondes.

A) Les infections superficielles.

Elles s'observent exclusivement en milieu hospitalier et touchent des malades dont l'état général est altéré.

Bien que n'engageant pas le pronostic immédiat de la maladie, elles sont graves par leur chronicité, leur ténacité et la possibilité de réveil à distance, pouvant être, à tout instant, le point de départ des septicémies.

Il en existe plusieurs localisations préférentielles :

— les infections cutanées,

— les infections otitiques,

— les infections oculaires.

1) *Les infections cutanées.*

Le terrain favorable est représenté par les plaies traînantes post-traumatiques ou post-opératoires, les brûlures, les escarres et ulcères de jambe.

Ces surinfections se traduisent par l'apparition d'un pus bleu-verdâtre, caractéristique, et constituent un obstacle à la cicatrisation.

Leur fréquence serait importante en traumatologie et dans les services de brûlés.

2) *Les infections otitiques.*

Le bacille pyocyanique contamine surtout un grand nombre d'otites moyennes chroniques.

Elles sont caractérisées par une évolution prolongée, pouvant se compliquer de mastoïdite, de nécrose des osselets, ou de méningite purulente et d'abcès du cerveau par extension directe.

3) *Les infections oculaires.*

Le bacille pyocyanique peut exister à l'état saprophyte dans les culs de sac conjonctivaux et proliférer sous certaines conditions locales favorisantes.

Il peut s'agir d'infections pures par développement du germe se trouvant initialement sur place, sur une excoriation minime ou à la suite de traitements locaux (antibiotiques et corticoïdes). Elles réalisent alors soit une kératite ulcéreuse, sans caractères particuliers, soit des lésions beaucoup plus délabrantes, nécrotiques, pouvant conduire à l'énucléation.

Il peut s'agir de surinfections post-opératoires, de surinfections de lésions cornéennes (herpès, zona), ou survenant chez les malades comateux soumis à une réanimation prolongée.

B) Les infections profondes.

De fréquence moindre, mais infiniment plus graves, les infections profondes à bacille pyocyanique résultent le plus souvent de l'inoculation directe, intrumentale, de souches sélectionnées par le milieu hospitalier et résistantes aux antibiotiques.

Le pronostic est fonction du siège, de l'importance des lésions, de l'état antérieur du malade, de la possibilité d'une généralisation septicémique et de l'efficacité de l'antibiothérapie.

On peut en distinguer quatre grands groupes :

— les infections urinaires,

— les infections méningées,

— les septicémies,

— les infections respiratoires, développées à part.

1) *Les infections urinaires.*

Les infections urinaires à bacille pyocyanique sont d'origine exogène, provoquées essentiellement par le sondage vésical, les techniques endoscopiques.

En effet, il s'est avéré que la stérilisation des instruments endoscopiques ou des sondes vésicales est difficile, le bacille pyocyanique résistant à l'action des solutions antiseptiques. L'infection se greffe d'autant plus facilement que ces manœuvres instrumentales provoquent des lésions de la muqueuse, l'existence préalable d'u nobstacle sur la voie favorisant la multiplication des germes.

Sur le plan clinique, elles peuvent prendre l'aspect de deux formes différentes :

— *Les formes mineures,* latentes, révélées par la découverte des germes à l'examen bactériologique, ou l'infection urinaire avec cystite, fièvre et pyurie, sensibles au traitement, ne se compliquant qu'exceptionnellement.

— *Les formes majeures,* à type de pyélonéphrite aiguë, avec le double risque évolutif de passage è la chronicité ou de point de départ de septicémies sévères.

2) *Les infections méningées.*

Elles peuvent être liées à l'inoculation directe accidentelle (ponction lombaire, intervention neuro-chirurgicale), ou à la propagation de proche en proche à partir d'un foyer O.R.L. (surtout chez le nouveau-né).

Ces infections méningées à bacille pyocyanique réalisent le tableau des autres méningites à pyogènes avec parfois la présence de signes oculaires. La découverte de Pseudomonas aeruginosa dans le liquide céphalo-rachidien assure le diagnostic et exige un traitement local.

3) *Les septicémies.*

Les septicémies à bacille pyocyanique sont connues depuis longtemps (Finkelstein, 1896), mais étaient rares jusqu'à une date relativement récente (66 cas relevés par Turpin et Bourrel en 1948). Ces observations deviennent de plus en plus fréquentes.

En dehors de sa fréquence, la septicémie est très grave, puisque mortelle dans 2/3 des cas.

Le terrain joue un rôle prépondérant, la septicémie survenant par contamination directe, lors d'un cathétérisme, d'une injection parentérale ou secondaire à une localisation superficiele ou profonde : essentiellement génito-urinaire chez l'adulte, plaies ombilicales, otites surinfectées chez l'enfant.

Le tableau clinique est celui d'une septicémie à gram négatif avec son redoutable choc infectieux, nécessitant une réanimation intensive.

4) *Les autres localisations plus rares.*

— *Les infections ostéo-articulaires* à type d'arthrites et d'ostéomyélites.

— *Les lésions gastro-intestinales* à type d'antérocolite hémorragique et ulcéreuse, et d'entérites.

III. — LES INFECTIONS RESPIRATOIRES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

A) Circonstances de survenue.

L'infection à bacille pyocyanique est essentiellement une infection hospitalière ; en effet, se trouvent réunies les conditions favorables à la propagation de telles infections :
— sélection du germe,
— contamination,
— terrain particulièrement accessible aux infections graves.

1) *Sélection du bacille pyocyanique.*

Cette sélection est due à l'administration d'antibiotiques à titre prophylactique, de plus en plus fréquente du fait de son uniformité et de sa constance dans un même secteur hospitalier.

Cette antibiothérapie a pour effet :
— de perdre progressivement de son efficacité, parce qu'elle est uniforme et favorise l'adaptation de secteurs résistants. L'emploi systématique d'antibiotiques à spec- de plus en plus large réduit considérablement le nom-

bre des antibiotiques actifs sur les souches ainsi sélectionnées ;

— d'isoler des germes pathogènes insensibles à leur action et de révéler ainsi leur virulence, soit pour l'organisme où elles sont sélectionnées, soit pour les sujets chez lesquels elles sont transportées ;
— de favoriser le passage à la virulence de certains saprophytes habituels comme le bacille pyocyanique, en détruisant la majeure partie de la flore bactérienne.

2) *Les voies de la contamination.*

La contamination peut s'effectuer par deux mécanismes :
— endogène,
— exogène.

a) *Contamination endogène.*

L'antibiothérapie de couverture, comme nous l'avons vu, permet le développement de foyers de bacilles pyocyaniques virulents qui pourront servir de point de départ à une infection à Pseudomonas aeruginosa, soit localement, soit de proche en proche, soit à distance par voie septicémique.

Les foyers les plus fréquents sont situés au niveau des voies aériennes supérieures, de l'arbre bronchique, du tube digestif, des voies urinaires. Tilloston, dans une série de dix cas de pneumonies à Pseudomonas aeruginosa, démontre par la détermination de la lysotypie du bacille pyocyanique faisant apparaître des germes différents, chez les divers malades, que le foyer initial est situé au niveau des voies aériennes supérieures, l'infection se propageant par voie descendante. Il en est de même pour la contamination, dont le point de départ semble être au niveau du tube digestif, dans un centre de traitement de l'insuffisance rénale, où l'origine endogène a été prouvée (M^me^ Rouques et Coll.).

b) *Contamination exogène.*

Le milieu hospitalier est particulièrement favorable à la contamination interhumaine pour différentes raisons :

— multiplication des malades porteurs de foyers de bacille pyocyanique, qu'ils soient ou non porteurs de véritables suppurations à Pseudomonas aeruginosa ;
— résistance du bacille pyocyanique dans le milieu am

biant : la literie, l'air ambiant, le rhinopharynx et la peau du personnel, et surtout sur le matériel (cathéthers, sondes, appareillage d'endoscopie, appareils de réanimation) ; le bacille pyocyanique résiste, en effet, à de nombreuse solutions antibiotiques ou antiseptiques dans lesquelles on peut parfois le retrouver ;

— multiplication des manœuvres instrumentales à partir du matériel souillé par les bacilles pyocyaniques pullulant en milieu hospitalier, permettant une véritable inoculation septique : perfusion veineuse, aspiration endobronchique, trachéotomie, ventilation assistée.

3) *Le terrain.*

Les infections à bacille pyocyanique surviennent en général comme des complications secondaires se développant sur des organismes débilités ou fragilisés par des affections locales (cancer bronchique ou pulmonaire, bronchectasies, trachéotomie), ou par des défaillances générales, des carences immunitaires acquises (hémopathies) ou thérapeutiques (corticoïdes ou immunodépresseurs).

L'infection à bacille pyocyanique apparaît donc bien comme une complication de l'hospitalisation ; il s'agit d'une maladie iatrogène. Dans certains services, les malades, dans presque leur totalité, sont porteurs de bacille pyocyanique dans les jours qui suivent leur hospitalisation, même s'ils ne font pas de complications infectieuses. Bien souvent, à l'inverse, quelques jours après leur sortie, on n'isole plus le bacille pyocyanique dans les prélèvements.

Nos quatre malades étaient des malades graves, qui avaient reçu durant leur hospitalisation des perfusions, des corticoïdes, des antibiotiques à large spectre.

B) Description.

Les infections respiratoires à bacille pyocyanique se présentent essentiellement sous trois formes :

— les pleurésies purulentes,
— les infections bronchiques chroniques,
— les infections pulmonaires.

La fréquence des suppurations pulmonaires à Pseudomonas aerubinosa est inférieure à celle des autres localisations endothoraciques.

JAGDSCHIAN et FRITZCHE, sur 52 cas d'infections à bacille pyocyanique étudiées, ont décrit :

— 6 abcès du poumon,
— 1 pneumonie,
— 4 suppurations d'une cavité préformée,
— 41 suppurations pleurales secondaires.

a) *Les pleurésies purulentes.*

Les suppurations pleurales à Pseudomonas aeruginosa ont été particulièrement étudiées par JAGSCHIAN et FRITZCHE. Elles apparaissent essentiellement comme des suppurations secondaires et non comme des suppurations primitives, et sont l'apanage des Services de Chirurgie Thoracique après interventions chirurgicales sur l'appareil broncho-pulmonaire pour le traitement d'une lésion tuberculeuse ou d'une tumeur.

Ces suppurations pleurales à bacille pyocyanique posent des problèmes thérapeutiques importants à cause de leur tendance à la chronicité, empêchant la cicatrisation des plaies opératoires et mettant la vie du malade en danger par la persistance de la suppuration.

b) *Les infections bronchiques chroniques.*

Le terrain est, là aussi, prépondérant ; il s'agit de malades chroniques, depuis longtemps hospitalisés et surtout de malades trachéotomisés : pour DUPONT et Coll., ce germe apparaît chez 80 % de malades trachéotomisés. En 1962, STAFFELD et Coll. le retrouvent chez 53 malades trachéotomisés dans une unité de soins intensifs, mais notent l'absence de complications infectieuses.

Cette mise en évidence du bacille pyocyanique dans la culture de l'expectoration ou du produit ramené par aspiration bronchique, semble avoir une signification variable et ne traduit pas nécessairement une véritable infection respiratoire à bacille pyocyanique.

C'est ainsi qu'il peut s'agir :

— *d'une infection « latente »* où le bacille pyocyanique apparaît progressivement dans l'expectoration sans nouvelle complication bronchique ou parenchymateuse, sans que la symptomatologie soit particulièrement améliorée par l'emploi d'une antibiothérapie spécifique : la présence du bacille

pyocyanique paraît, par contre, entretenue par l'hospitalisation, les facteurs d'inoculation locale. Ceci est réalisé dans les services de Réanimation Respiratoire ou chez les grands suppurants bronchiques chroniques hospitalisés. Habituellement, la suppression de ces facteurs et la sortie du malade font disparaître le bacille pyocyanique, qui ne paraît donc pas devoir être considéré dans ce cas comme un agent véritablement infectieux. Mais il constitue un foyer potentiel de véritables infections parenchymateuses ou bronchiques, beaucoup plus exceptionnelles.

— *d'une bronchite vraie à bacille pyocyanique,* habituellement de bon pronostic, qui guérit après une antibiothérapie spécifique.

— *d'infections bronchiques satellites* de lésions pulmonaires sous-jacentes à bacille pyocyanique.

c) *Les infections parenchymateuses.*

Les infections parenchymateuses à bacille pyocyanique sont particulièrement graves :
— par la diffusion de l'infection,
— par la survenue sur des terrains fragilisés,
— par la faute des complications générales qu'elle peut entraîner.

Elles peuvent être divisées en deux groupes :

— Les abcès « proprement dits »,

— Les suppurations étendues.

1) *Les abcès pulmonaires.*

Dans nos trois observations, il s'agit d'abcès circonscrits, que rien au départ ne permet de différencier des abcès à germes banaux. Le diagnostic est porté sur la découverte de bacille pyocyanique dans la culture de l'expectoration, ou du pus ramené par ponction transpariétale.

Nous avons tout de même été frappés par le caractère nécrotique avec destruction parenchymateuse, par l'extension rapide des lésions ; l'expectoration en étant le témoin : expectoration purulente et hémorragique.

L'état général, la température, les chiffres biologiques sont ceux d'une suppuration pulmonaire à germes banaux.

L'évolution a été favorable dans les trois cas, avec une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme et des injections intra-cavitaires par ponctions transpariétales dans deux cas. La réparation radiologique a été complète pour deux abcès. La seule séquelle, pour les deux autres, étant une cavité détergée.

2) *Les suppurations étendues.*

Contrairement aux abcès proprement dits, les suppurations étendues à bacille pyocyanique sont particulièrement graves.

— *Le syndrome général* est dramatique : le malade est confus, la fièvre très élevée avec une altération importante de l'état général, la dyspnée intense. Les autres parenchymes, notamment rénal et hépatique, sont rarement épargnés.

— *Les examens radiographiques* répétés montrent :
* un aspect broncho-pneumonique apparaissant en coupes tomographiques, micro-excavé,
* des lésions diffuses, bilatérales,
* ou un aspect d'infiltrat nodulaire avec des micro-cavités confluentes.

— *L'évolution,* souvent fatale, est émaillée de complications :

* des épanchements pleuraux (la moitié des cas dans la série des dix cas de TILLOSTON) ;

* dans notre cas, est apparu un pyopneumothorax bilatéral.

— *A l'autopsie,* les lésions correspondent à une nécrose des parois alvéolaires avec des hémorragies localisées. La mort de notre malade paraît due à une hémoptysie foudroyante, sans lésion bronchique évidente.

Devenir des infections à bacille pyocyanique.

Les infections diffuses à Peudomonas aeruginosa revêtent un caractère de gravité : cela tient d'une part au terrain, facteur important de gravité, et d'autre part à l'infection elle-même, nécrosante extensive, d'évolution extrêmement rapide.

Les statistiques retrouvées confirment cette gravité : de 1963

à 1965, à l'Hôpital Général de Détroit, 88 % de décès sur dix malades ; sur dix autres cas traités par la Gentamycine, à l'Hôpital de l'Université de Détroit, 50 % de mortalité. Les dernières statistiques portant sur des suppurations diffusées traitées par la Carbénicilline rapportent 31 % de mortalité.

Nous n'avons pas trouvé de statistiques portant sur les abcès proprement dits. Dans notre brève série, pour l'infection circonscrite, la thérapeutique a été efficace, sans problèmes particuliers ; par contre, l'inefficacité a été totale dans l'infection diffuse.

Chapitre IV

I. — Prophylaxie des infections a Pseudomonas aeruginosa.

II. — Les antibiotiques.

III. — Modalités du traitement.

I. — PROPHYLAXIE DES INFECTIONS A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Les infections à bacille pyocyanique sévissent surtout en milieu hospitalier et nous avons vu leurs circonstances de survenue. Ces considérations montrent de quelle façon doit être entreprise la prophylaxie.

a) *Les mesures prophylactiques sont multiples :*

— désinfection valable des locaux et du matériel,
— hygiène du malade et du personnel,
— limitation des visites,
— asepties des gestes médico-chirurgicaux.

Il est, en effet, essentiel de maintenir les règles les plus rigoureuses d'aseptie dans tous les actes médicaux ou chirurgicaux et de proscrire l'antibiothérapie systématique « de couvertue », lorsqu'elle est injustifiée ou trop prolongée ; l'excès de celle-ci a d'ailleurs un peu contribué au relâchement de l'aseptie classique.

L'application stricte des règles d'hygiène hospitalière permettra de protéger les sujets exposés de la contamination par le bacille pyocyanique.

Les manœuvres instrumentales, catéthérismes, explorations en doscopiques, seront effectuées avec des précautions quasi chirurgicales :

— des précautions rigoureuses doivent entourer le prélèvement des solutions médicamenteuses lors des injections parentérales, notamment intraveineuses. Ce détail s'avère d'autant plus important, que le bacille pyocyanique peut être retrouvé dans l'air ambiant et qu'il peut survivre dans un grand nombre de solutions antibiotiques ;

— le matériel sera soigneusement stérilisé à l'autoclave ; à ce sujet, deux points importants : le matériel en caoutchouc (cathéter, sondes), toujours difficile à stériliser, tend à être remplacé par des éléments ne servant qu'à un seul usage et, d'autre part, le bacille pyocyanique peut être retrouvé dans les antiseptiques à base d'ammonium quaternaire.

Dans une étude sur les moyens de lutte contre l'hospitalisme, VIC-DUPONT, MONSALIER et AMSTUTZ indiquent que les deux modes principaux de propagation de l'infection (contact direct et voie aérienne), peuvent être combattus par des règles générales, c'est-à-dire : la limitation des allées et venues du personnel soignant et des visiteurs, changement de blouse et de tablier du personnel, port d'un masque par les sujets présentant une infection rhino-pharyngée.

— Désinfection soigneuse des mains du personnel, particulièrement avant l'utilisation de sondes trachéales, et avant toutes ponctions veineuses, artérielles ou pleurales.

— Désinfection des locaux entre chaque malade par la nébulisation de solutions antiseptiques.

b) *Lutte contre les facteurs favorisants de l'hospitalisme :* c'est-à-dire : surpeuplement hospitalier, manque de personnel, insuffisance et vétusté du matériel et des locaux.

L'application de ces règles, beaucoup plus facile dans un service de soins intensifs que dans un service moins spécialisé, reste le seul moyen efficace de parvenir à son éradication. Des auteurs anglais ont rapporté que le respect de ces règles, dans un service de Chirurgie, donnait des résultats supérieurs, vis-à-vis de la protection des complications post-opératoires, à ceux de l'antibiothérapie systématique dite « de couverture ».

II. — LES ANTIBIOTIQUES

Le nombre d'antibiotiques actifs vis-à-vis du bacille pyocyanique est extrêmement réduit, ce qui limite considérablement le choix des associations.

A titre d'exemple, 346 souches de bacilles pyocyaniques isolées récemment au C.H.U. de Purpan, à partir de prélève-

ments divers et testées, dans le Service du Professeur MONNIER, ont montré les pourcentages suivants :
p6Azh,

Pourcentage de souches résistantes à divers antibiotiques de 346 souches de bacilles pyocyaniques ,isolées au C.H.U. de Purpan (M^me^ le Pr ENJALBERT).

Ampicilline :	100 %	de souches	résistantes
Hétacilline :	100 %	»	»
Céphalosporine :	100 %	»	»
Céfalotina :	100 %	»	»
Céphalexine :	100 %	»	»
Carbenicilline :	55,78 %	»	»
Streptomycine :	89,60 %	»	»
Kanamycine :	89,60 %	»	»
Gentamycine :	38,73 %	»	»
Chloramphénicol :	96,53 %	»	»
Tétracycline	100 %	»	»
Colimycine :	2,02 %	»	»
Polymyxine :	1,45 %	»	»
Rifamycine :	100 %	»	»
Rifampicine :	100 %	»	»
Negram :	100 %	»	»

Il ressort de ce tableau que, sauf de rares cas de sensibilité à la Streptomicine, à la Kanamycine et au Chloramphénicol, le Bacille Pyocyanique n'est sensible que presque toujours au groupe Colimycine et dans la moitié des cas à la Carbéniciline.

C'est donc à l'un ou plusieurs de ces antibiotiques que l'on est conduit de s'adresser pour traiter les suppurations pulmonaires à Bacille Pyocyanique.

A. — LA POLYMYCINE B.

C'est un antibiotique polypeptidique, extrait de cultures de Bacillus Polymyxa répandu dans le sol et dans l'air.

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, hydrosoluble, stable.

Son spectre intéresse électivement les bacilles Gram négatifs, en particulier le Bacille Pyocyanique, le Colibacille,

Klebsiella Aerobacter, Shigella, Hemophilus Influenzae, à l'exception du proteus.

La Polymyxine B est un antibiotique bactéricide, agissant rapidement en phase de multiplication ou en phase de repos; il semble se combiner pour les détruire, aux organes qui dans la paroi cellulaire maintiennent l'équilibre osmotique du microbe. In vitro, la concentration minima inhibitrice se situe entre 3,1 et 6,3 millicentigrammes/ml.

La résistance croisée entre la Colimycine et la Polymyxine B paraît être un phénomène constant, en raison de la similitude tant de leur structure que de leur mode d'action.

La toxicité de cet antibiotique peut être de deux types. *Rénale,* se manifestant par une albuminurie, une hématurie, une élévation de l'azotémie pouvant aboutir à une insuffisance rénale par atteinte des cellules du tube rénal. Une surveillance biologique s'impose donc ; la posologie, la durée du traitement devront tenir compte de l'état rénal antérieur.

Nerveuse, à type de rougeur de la face, de vertiges, de paresthésies, disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement (Jawetz et Colemant, Yow et Coll.)

Malgré la relative importance de sa toxicité, la Polymyxine B n'en reste pas moins l'antibiotique le plus actif dans les infections à Peudomonas.

Dans les cas graves, il peut être utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, par voie intra-musculaire, si la fonction rénale est normale.

Par contre, il peut être utilisé localement par voie transpariétale à la dose de 5 à 20 mg/jour et en aérosols.

La toxicité de la Polymyxine B conduit en général à limiter son utilisation par voie générale et à la prescrire par voie locale.

B. — LA COLIMYCINE.

La Colimycine est un antibiotique polypeptidique, extrait de cultures 'Aérobacillus Colistinus, se présentant sous la forme d'une poudre blanche, inodore, stable, hydrosoluble.

Il est utilisé sous forme de Sulfate par voie parentérale :

sa molécule ne diffère de celle de la Polymyxine B que par l'absence de la phenylalanine.

Son spectre est étroit comme celui de la Polymyxine B, c'est-à-dire qu'il intéresse les Bacilles Gram négatifs, sauf les Proteus.

La Colimycine est un antibiotique bactéricide, puissant, rapide, *in vitro*, CHABBERT (1958), a montré que la plupart des souches sensibles après 80 minutes d'exposition à des concentrations à peine supérieures à la dose minimum inhibitrice, ne conservaient que 0,01 % de survivants. *In vivo*, les taux sanguins doivent être de trois à cinq fois la concentration minimale inhibitrice pour être efficaces. Ceci correspond malheureusement à des posologies assez fortes ; certains auteurs recommandent 100 000 U par kilo de poids et par jour.

La résistance à la Colimycine a un caractère génétique : « la fréquence des mutants résistants est variable suivant les espèces, probablement faible chez le Pseudomonas (CHABERT, 1961). Il est d'ailleurs intéressant de noter que malgré sa relative ancienneté, cet antibiotique est resté actif sur la presque totalité des Bacilles Pyocyaniques isolés au C.H.U. de Toulouse.

La colimycine est mieux tolérée que la Polymyxine B, mais ele peut donner des lésions rénales ou neurologiques.

La néphrotoxicité de cet antibiotique, doit être considérée selon qu'il s'agit :

— d'organismes sains (MERCADIER et JACKIN) ;
— d'organismes soumis à une agression(VIC-DUPONT et Coll.) ;
— de malades présentant des lésions rénaes (RICMET, LISSAC-LESKI),

et selon la posologie utilisée.

* *à posologie normale :* 3 millions d'unités par jour, sur un organisme sain, la toxicité est rare. Dans les traitements de longue durée, l'apparition d'une azotémie élevée peut être constatée mais est reversible (TRAEGER, DÉROT et Coll.),

* *à forte posologie,* supérieure à 10 millions d'unités par jour, elle peut entraîner une oligurie et une anurie.

La neurotoxicité se manifeste par des signes transitoires à type de paresthésies ou des signes plus graves de diminution de la force musculaire, pouvant aboutir à l'apnée. Les lésions neurologiques apparaissent chez des malades dont la concentration sanguine atteint un taux trop élevé par accumulation du fait d'une élimination rénale insuffisante ou si elle est associée à d'autres antibiotiques neurotoxiques (Kanamycine, Streptomycine).

La Colimycine s'administre par voie parentérale, en injections intra-musculaires ou intra-veineuses. La posologie est de deux milions d'unités, deux fois par jour, que l'on peut, à la rigueur, dans les cas graves, augmenter à six millions d'unités par jour, en se méfiant d'un petit effet cumulatif au bout de quelques jours.

De mode d'action et de spectre comparables à ceux de la Polymyxine B, la Colimycine est en général préférée en raison de sa moindre toxicité. Celle-ci, bien que devant être recherchée systématiquement, n'apparaît en général qu'avec des surdosages, les insuffisances rénales méconnues ou les associations avec d'autres antibiotiques de toxicité comparable (aminoglucosides).

C. — LA GENTAMYCINE.

Elle appartient au groupe des aminoglucosides et est produite par un Actinomycète, Microspora Purpurea. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, hydrosoluble, très stable, et est utilisée sous forme de Sulfate.

La Gentamycine partage le large spectre des aminoglucosides, des Gram positifs aux Gram négatifs, avec parmi les Gram positifs, essentiellement le Staphylocoque, vis-à-vis duquel elle se présente comme un antibiotique majeur, et l'ensemble des bactéries Gram négatifs dont le Proteus et le Pseudomonas avec parfois quelques souches résistantes, notamment pour Providencia, Pseudomonas, et Moraxella.

Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, d'action rapide, à des concentrations variables suivant le germe :

— *in vitro :* pour le Pseudomonas Aeruginosa, la concentration bactéricide (pourcentage de survivants après 24 heures de contact), est inférieure ou égale à 0,01, égale quatre fois la concentration minima inhibitrice.

— *In vivo* : pour le Pseudomonas, le Proteus, et Providencia, un nombre notable de souches ne sont pas tuées à la concentration de 10 mcg/ml, concentration bactéricide pour de nombreux autres germes.

Un certain nombre, plus du tiers, de souches de Pseudomonas Aeruginosa sont résistantes à la Gentamycine (souches isolées au C.H.U. de Touoluse). Cette résistance peut être naturelle : Jackson en 1967 notait 3,7 % de résistance naturelle à la Gentamycine ; 20 % en 1970 ; elle peut être extra chromosomique par production d'un enzyme inactivant les antibiotiques ou chromosomique par apparition de mutants résistants insensibles.

La toxicité de la Gentamycine peut engendrer des lésions rénales et des lésions cochléo-vestibulaires.

* *Les lésions rénales* se manifestent chez les sujets à reins normaux par une tubulopathie, une altération passagère du fonctionnement rénal régressant à l'arrêt du traitement : en dehors d'un surdosage, elle est rare (moins de 2 %). Chez les insuffisants rénaux chroniques, on peut rencontrer une augmentation de l'azotémie avec diminution de la filtration glomérulaire, passagère : en conséquence, une surveillance du fonctionnement rénal s'impose ainsi qu'une diminution de la posologie en fonction des résultats de la Clearance à la Creatinine.

* Les lésions cochléovestibulaires : la VIII[e] paire peut être atteinte dans ses fonctions auditives ou vestibulaires. Chez les sujets à rein sain, il s'agit d'une altération discrète, transitoire et réversible. Par contre, chez les sujets à fonctionnement rénal altéré, les lésions sont fonction de la posologie ; elles peuvent être définitives même avec des doses relativement faibles : il semble que 2 à 2,5 % des malades traités pa rla Gentamycine, présentent quelques perturbations cochléovestibulaires.

En conclusion, tout traitement par la Gentamycine impose :

— une surveillance de la fonction rénale,
— une diminution des doses chez les insuffisants rénaux,
— une surveillance labyrinthique.

La Gentamycine s'administre par voie parentérale en deux à trois injections.

Chez le sujet normal, la posologie est de 3 mg/kg de

poids et par jour ; chez les insuffisants rénaux, elle devra tenir compte du degré de l'insuffisance rénale : 1 mg/kg de poids et par jour, répartie toutes les 12, 24 ou 48 heures.

La bonne tolérance de la Gentamycine permet son utilisation assez large lorsque la souche est restée sensible. Il existe une synergie bactéricide avec la Colimycine, mais aussi une certaine sommation des effets toxiques.

D. — LA CARBENICILLINE.

Ce dérivé semi-synthétique de l'acide 6 amino pénicillanique, fait partie du groupe des Béta Lactamines et se présente sous la forme d'une poudre, instable en milieu digestif, non absorbée per os et ne pouvant être administrée que par voie parentérale. Elle est soluble dans l'eau et les solutions utilisées lors des injections ou des perfusions, et précipite avec certains autres antibiotiques.

La Carbénicilline est active à la fois in vivo et in vitro sur les germes gram négatifs jusqu'à présent difficilement accessibles (Pyocyanique, Proteus, Escherichia Coli) et sur les germes gram positifs y compris le Staphylocoque. Toutefois, la moitié des souches isolées au C.H.U. de Toulouse lui sont résistantes.

Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, par inhibition de la synthèse cellulaire (comme pour les pénicillines), agissant sur les germes en voie de multiplication. La totalité des germes est inhibée pour des concentrations sanguines égales au moins à 250 mcg/ml. In vitro, il paraît y avoir une synergie lors des associations Gentamycine-Carbénicilline et Colimycine-Carbénicilline.

La Carbénicilline ne paraît être toxique sur le rein, ni avoir d'action sur la crase sanguine. On peut toutefois, observer des rashs urticariens (contrindiquée en cas d'allergie à la Pénicilline), une éosinophilie transitoire, une augmentation des transaminases (TGO), surtout si ce produit est injecté par voie intra-musculaire.

Des travaux récents, ont montré que des souches hautement résistantes à la Carbénicilline pouvaient apparaître par production d'une Carbénicillinase. Il paraît donc indispensable de ne réserver cet antibiotique qu'à des infections

graves à Bacilles gram négatifs et de l'associer à un autre antibiotique.

La Carbénicilline s'administre par voie intra-veineuse, à la dose de 30 g par 24 heures ; les injections étant effectuées toutes les 6 heures, ou par perfusion veineuse de 10 g toutes les 8 heures.

Son emploi est encore limité par les difficultés d'approvisionnement liées à la non commercialisation du produit en France.

III. — MODALITES THERAPEUTIQUES

Chez nos quatre malades, les souches de Bacilles Pyocyaniques isolées, se sont révélées sensibles à la Colimycine-Gentamycine et pour l'observation n° 3, la seule où elle a été testée, à la Carbénicilline.

Nous avons, en principe, utilisé l'association Gentamycine par voie intra-musculaire à la dose de 80 à 120 mg et Colimycine également par voie intra-musculaire à 4 millions d'unités par jour. C'est seulement devant l'échec de cette association, que nous avons été amenés à employer la Carbénicilline en perfusion intra-veineuse : nous avons utilisé la Carbénicilline en sous-dosage vrai, une fois au début de l'utilisation de ce médicament, relatif chez une malade au décours d'une insuffisance rénale post-thérapeutique.

Chez deux malades, nous avons de plus employé l'injection intra-cavitaire par ponction transpariétale : une fois, trois injections de deux millions de Colimycine tous les deux jours, interrompues près l'apparition d'un pneumothorax, l'autre fois, six injections de l'association de Gentamycine Sulfamethoxypyrilazine, interrompues par l'apparition de l'insuffisance rénale.

— *Résultats :* Nous avons obtenu :

* *Un échec complet* chez un malade présentant une suppuration diffuse pleuro-pulmonaire. L'association Gentamycine-Carbénicilline n'a amené aucune amélioration et l'hémorragie terminale paraît directement liée à la suppuration elle-même.

* *Deux très bons résultats* : observations n° 1 et n° 2, sur des suppurations uniques, relativement limitées ; l'association Colimycine-Gentamycine poursuivie pendant deux mois n'a provoqué aucun effet secondaire et a permis le nettoyage complet des lésions.

* *Un bon résultat :* plus difficile à obtenir dans l'observation n° 3 : chez cette malade, présentant deux gros abcès apicaux avec forte nécrose parenchymateuse, l'association Gentamycine-Kanamycine, puis Gentamycine-Colimycine, n'a permis qu'un arrêt de l'accroissement initial des cavités. De plus, s'est installé une tubulopathie qui n'a pas été formellement rapportée à l'emploi de ces antibiotiques, mais qui a néanmoins, imposé leur arrêt. Par contre, l'utilisation de la Carbénicilline a paru démontrer une activité supérieure, puisqu'elle a entraîné la guérison de la malade avec la persistance de deux petites cavités détergées.

Sans que l'on puisse tirer de conclusions formelles de cette courte série, il semble toutefois ressortir qu'aux doses thérapeutiques usuelles, la Carbénicilline, lorsque la souche est sensible, a paru avoir in vivo une action supérieure à celle de la Colimycine et de la Gentamycine. Les injections locales semblent hâter la stérilisation des lésions. Par contre, les infections très étendues paraissent encore au-dessus des possibilités thérapeutiques.

CONCLUSION

Nous avons rapporté quatre observations de suppurations pulmonaires primitives à Bacille Pyocynanique, en raison de la rareté traditionnelle de ces affections.

Bien qu'elles restent peu fréquentes, l'importance relative des infections à Pseudomonas Aeruginosa paraît augmenter dans le cadre des suppurations pulmonaires. Ce sont les seuls abcès du poumon observés à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, au cours des derniers mois. Elles apparaissent comme des maladies iatrogéniques, complications des hospitalisations prolongées.

La Carbénicilline, malgré le taux de Bacilles Pyocynaniques qui lui sont initialement résistants, apparaît comme un progrès incontestable dans le traitement de ces affections qui restent graves. Son intérêt semble provenir par rapport aux autres antibiotiques classiquement actifs vis-à-vis du Bacille Pyocyanique, la Gentamycine et la Colimycine :

— de son efficacité peut-être supérieure aux doses usuelles,

— de sa toxicité moindre.

En dehors de la sensibilité des souches, le pronostic reste essentiellement lié à la diffusion de l'infection et à l'atteinte de l'état général.

Vu : Le Président de Thèse :

Professeur A. DELAUDE.

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse le 14 Juin 1971

Le Président de l'Université
Paul Sabatier.

Signé : L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - AUBERTIN (E.), TESSIER (R.), DU PASQUIER-MARTRE (Ph.), AUBERTIN (J.), MOREAU DESCAMPS (F.) : Suppuration pulmonaire à pyocyanique et hospitalisme. *J. Méd.*, Bordeaux 1963, 140, 1351-1360.

2 — BASTIN (R.) : Quelques aspects de l'infection due au bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1899-1907.

3 — BEERENS (H.), LAINE (E.), DELANDT-SHEER-ARNOTT : Traitement d'une méningite à pyocyanique rebelle au xantibiotiques fungiques. Guérison par l'association Polymyxino-Sulfaméthylthiodiaxol intra rachidien. *Lille Médical.* Juin 1956, 1, 2, 75-78.

4 — BELL (S.M.) et SMITH (D.D.) : Résistance of Pseudomonas Aeruginosa to Carbenicillin. *Lancet.* 1969, 1, 753.

5 — BERTOYE (A.), COURTIEU (A.L.) : Traitement des infections à bacilles pyocyaniques par des bactériophages adaptés par sélection. *J. Méd.* Lyon, 1960, 41, 732-759.

6 — BLOOM (S.R.) : Combined carbenicillin and Gentamycin for prophylaxis of post operative infection following major abdominal surgery. *Postgrad. Méd. J.* 1969, 45, 761-766.

7 — BOURSE (R.) : Bacille Pyocyanique et antibiotiques. Thèse de Toulouse 1956. *La Presse Méd.* Décembre 1956, 84, 2060.

8 — Mme BRAUN-WALLON, GAUD et SOLA : Trois cas de panophtalmie à pyocyanique après cataracte. Soc. d'Ophtal. de Paris, 19 janvier 1957. *Sem. Hôp.* Paris. 14 avril 1957, 33, 23, 1495.

9 — BRUMFITT (W.), PERCIVAL (A.) et LEIGH (D.A.) : Clinical and Labotary studies with Carbenicillin. A new penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. *Lancet,* 1967, 1, 1289.

10 — BULGER (R.U.), KIRBY (W.M.) : Gentamicin and ampicillin synergism with other antibiotics. *Amer. J. Méd. Sci.* 246, 717, 1963.

11 — BURE (A.M.) : La Gentamycine : Contribution à l'étude de son pouvoir antibactérien. Thèse Médecine Paris. 1968.

12 — BUTTIAUX (R.) : Pseudomonas non pigmentés et achromobacter. *Ann. Inst. Past.* 1961, supp. 6, 43-58.

13 — BUTTIAUX (R.), BEERENS (H.), TACQUET (A.) : Manuel des techniques bactériologiques. Edit. Méd. Flammarion. 1962, 259-272.

14 — CARBON (C.) : Les infections à pyocyanique. *Conn. Méd.*, 1969, 7, 91.

15 — CHABBERT (Y.) : Evolution des populations bactériennes résistantes sous l'influence des antibiotiques. *Ann. Inst. Past.*, 1959, 97, 41-52

16 — COULON (M.), RAPIN (M.), BAROIS (A.), LEGALL (J.R.) : Les septicémies à bacilles gram négatifs. Données étiologiques cliniques et thérapeutiques. *Rev. Prat.* 1969, 13, 1985.

17 — DAILEY (R.H.), BENNER (E.J.) : Pneumonie nécrosante due à un Pseudomonas. *New England. J. Méd.* 15 août 1968, 279, 7, 361-362.

18 — DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), CAMIS (M.) : L'infection générale à bacille pyocyanique (Pseudomonas Aeruginosa) du nourrisson à propos de 12 observations). *Sem. Hôp.* 1950, 26, 1918-1925.

19 — DECROIX (G.), KOURILSKY (R.) et KOURILSKY (S.) : Les suppurations pulmonaires primitives avec grande destruction parenchymateuse. *J. Franç. Méd. Chir. Thor.* 1957, 11, 3, 225-257.

20 — DUVAL (J.), LAFAIX (Ch.) : Biologie du pyocyanique *Rev. Prat.* 1962, 12, 1867-1875.

21 — DUVAL (J.), MATHIEU-SAINT-LAURENT (P.), KER ZONCUF (A.), MORA (M.) et ATLAN (G.) : L'activité antibactérienne de la Gentamycine. Sympasium Gentalline. Palma de Majorque 17-17 octobre 1969.

22 — EMMANOUILLIDOU-ARSENI (A.), KOUMENTAKOU (I.) : Viability of Pseudomonas Aeruginosa. *J. Bact.* 1964, 87, 1253.

23 — ENJALBERT (L.), LARENG (M.B.) et GOZE (A.) : La bactériologie, des suppurations pulmonaires. *Rev. Prat.* 11 mai 1970, 20, 14, 2329-2337.

24 — ERNINC (P.), WAISBREN (B.A.), KRUSE (R.) : Etude clinique et de laboratoire des infections dues à « pseudomonas aeruginosa » et autres espèces de Pseudomonas. *Am. J. Méd. Sc.* 1953, 226, 979, 525-532.

25 — FASQUELLE (R.) : Eléments de bactériologie médicale. Edit. Méd. Flammarion.

26 — FASQUELLE (R.) : Les problèmes actuels de l'identification des Pseudomonas achromobacter et des bactéries analogues. *Ann. Inst. Past.* 1961. Suppl. 6, 7-8.

27 — FEIGOLD (D.S.), OSKI (F.) : Pseudomonas infection : treatment with immune human plasma. *Arch. Intern. Méd.* Chicago. 116, 1963, 323.

28 — FEKETY (F.R.), NORMAN (P.S.), CLUFF (L.E.) : The treatment of gram negative bacillary infection with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty eight patients. *Ann. Intern. Méd.* 1962, 57, 214.

29 — FETZER (A.E.), WERNER (A.S.), HAGSTROM (J.W.) : Caractéristiques pathologiques de la pneumonie à Pseudomonas. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1967, 96, 6, 1121-1130.

30 — FORKNER (C.E.) : Pseudomonas Aeruginosa infections in Modern Medical Monographes. *Grune and Stratton, Inc,* New-York, n° 22, 1960.

31 — FORKNER (C.E.), FREI (E.), EDGCOMB (J.H.), UTZ (J.P.) : La septicémie à Pseudomonas. Observtaions sur 23 cas. *Am. J. Méd.*, déc. 1958, 25, 6, 877-889.

32 — FREOUR (P.), GERMOUTY (J.) et CARRE (J.-C.) : Pneumopathies à Pseudomonas Aeruginosa. Entretien de Bichat Médecine 1963.

33 — FREOUR (P.), GERMOUTY (J.) et KANE (A.) : Peudomonas Aeruginosa en pathologie pulmonaire. *Le Poumon et le Cœur,* 1965, XXI, 1, 65-78.

34 — FREOUR (P.), LAUMONIER (P.), CARRE (J.-C.), GERMOUTY (J.), POTAUX (L.), LAGLIN : Pneumopathie et pleurésie purulente graves à Pseudomonas Aeruginosa. Traitement médical et lobectomie : guérison. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.* 1963, 17, 239-248.

35 — GASCARD (E.), DELBOY (C.), FRAISSE (P.) : Infections respiratoires à bacilles pyocyaniques (à propos de huit observations). *Marseille Méd.* 1963, 100, 12, 1241-1262.

36 — GAUVREAU (L.), MOREAU (A.) : Action de la Polymyxine sur les infections à Pseudomonas Aeruginosa (sept observations). *Laval Méd.* 1958, 12, 1933-1936.

37 — GUILIANO (U.), D'ALFONSO (G.), CATENA (E.), MELILLO (G.) : La flore bactérienne et myconique dans les suppurations pulmonaires. *Arch. Phtisiol.,* juillet 1959, 14, 586-603.

38 — GRIEBLE (H.G.), COLTON (F.R.), BIRD (J.), TOIGO (A.), GRIFFITH (L.G.) : Humidificateurs à fines particules et infections à Pseudomonas Aeruginosa (dans une unité de soins intensifs respiratoires). *New England J. Méd.,* mars 1970, 282, 10, 531-535.

39 — HAROLD (C.), NEU (M.D.) and HERBERT SWARZ (M.C.) : Carbenicillin : clinical and laboratory experience with a parenterally administered Penicillin for treatment of Pseudomonas infection. *Annals of Int. Méd.* 1969, 71, 903-911.

40 — HUMAIR (L.), KORALNIK (D.) : Pneumonie abcédante à pyocyanique. *Rev. Méd. Suisse Romande,* sept. 1965, 85, 9, 681-688.

41 — HURIEZ (Cl.), DESMONS (F.), JAMAIN (Cl.) : Résultats thérapeutiques de l'application locale de Polymyxine sur diverses ulcérations. *Soc. Derm. Syphil.,* 10 juillet 1958, in *Bull. Soc. Fr. Derm. Syphyl.,* août-octobre 1958, 4, 528-532.

42 — JACQUES (L.), MONSAINGEON (A.) : Infection à Pseudomonas Aeruginosa chez les brûlés. *Bull. Inserm.* 1967, 22, 1.

43 — JAMBON-GROS (Cl.), BERTRAND (L.), ROUX (J.), TEMPLE (J.-P.) : Méningites post-opératoires à bacilles pyocyanique (Pseudomonas fluorescents). Essai de traitement par l'aérosporine (Polymyxine B). *Soc. des Sc. Méd. Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen.* 23 janv. 1953, in *Press. Méd.,* 16 mai 1953, 713.

44 — JAGDSCHIAN (V.), FRITZCHE (I.) : Résultats du traitement d'infections à pyocyaniques par les Polymyxines en chirurgie thoracique. *Munch. Méd. Wschr.* 1958, 39, 1488-1490.

45 — JOFFE (N.) : Aspect radiologique de la pneumonie primitive à Pseudomonas Aeruginosa chez les malades ventilés mécaniquement. *Am. J. Roentgenol.* Oct. 1969, 107, 2, 305-312.

46 — JOHNSON (D.C.) : Abcès du poumon dû à Pseudomonas Pyocyanea. *Méd. J. Australia.* Nov. 1966, 53, 22, 1039-1040.

47 — JONES (R.U.) et LOWBURY (E.J.L.) : Prophylaxie and therapy for Pseudomonas Aeruginosa infection with Carbenicillin and with Gentamycin. *Brit. Méd. J.* 1967, 3, 79.

48 — KNUDSEN (E.T.), ROLINSON (G.N.) et SUTHERLAND (R.) : Carbenicillin : a new semisynthetic penicillin active against Pseudomonas Pyocyanea. *Brit. Méd. J.* 1967, 3, 75.

49 — LABORDE (H.F.), DEFAJARDO (C.L.) : Pseudomonas Vaccine I. Preparation and essay. *J. Bact.* 1965, 90, 290.

50 — LAPRESLE (Cl.) : Prophylaxie et traitement des infections à bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1933-1936.

51 — LECHARPENTIER (J.-M.) : Contribution à l'étude du traitment des suppurations thoraciques à Pyocyanique. Intérêt de la Polymyxine (à propos de deux cas). Thèse Paris, 1960.

52 — LEMOYNE (J.), FLEURY (P.) : Otite chronique à Pseudomonas Aeruginosa (bacille pyocyanique). *Ann. O.R.L.* Juin 1959, 76, 6, 474-479.

53 — LEMENAGER (J.), BEZARD (J.). : Un cas de suppuration thoracique à pyocyanique. Intérêt de l'administration locale de la Polymyxine. *B. Rev. Méd. Normandes.* Fév. 1960, 2, 2, 136-139.

54 — LEMENAGER (J.), BEZARD (J.), LECHARPENTIER (J.-M.) : L'infection à pyocyanique en chirurgie thoracique. *Sem. Hôp. Paris* 1960, 36, 34-35, 2043-2048.

55 — LEPINTRE (Y.): Méningites à pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 17, 1889-1898.

56 — LIEBERSON (A.D.), WINTER (L.W.), BEHNKE (R.H.), MARTIN (R.R.) : Pneumonie extensive à Pseudomonas répondant finalement à la thérapeutique par la Polymyxine. *Am. Rev. Resp. Dis.* Oct. 1969, 100, 4, 558-564.

57 — LIU (P.V.) : Factors that influence toxigenicity of Pseudomonas Aeruginosa. *J. Bact.* 1964, 88, 1421.

58 — LOWBURY (E.T.L.), KIDSON (A.), LILLY (H.A.), AYLIFFE (G.A.J.), and JONES (R.J.) : Sensitivity of Pseudomonas Aeruginosa to antibiotic; emergence of strains highly resistant to Carbenicillin. *Lancet.* 1969, 2, 448.

59 — MACPHERSON : Oxygen Therapy. Am unsuspected source of hospital infections ? *J.A.M.A.* 1958, 167, 1083.

60 — MAISONNET (H.) : Journée d'information sur l'hospitalisme infectieux en chirurgie. Inst. Past. Avril 1967.

61 — MARTIN (R.), SUREAU (B.), CHABBERT (Y.), MARTIN (L.), HUTINEL (B.) : La Colimycine. *R. M. F.* 1959, 2, 161-171.

62 — MARY BARBER (M.D.), PAMELAM-WATER WORTH : Activity of Gentamycin aginst Pseudomonas and Hospital Staphilococci. *Brit. Méd. J.* 1966, 1, 203-205.

63 — MERCADIER (M.), LACQUIN (F.) : Médiastinite à Pyocyanique. Guérison par le traitement médico-chirurgical. *Pres. Méd.* 1964, 72, 1895-1896.

64 — MILLS (G.Y.), KAGEN (B.M.). Chicago. Effets de la Polymyxine B par voie buccale sur le bacille pyocyanique du tractus intestinal. *Intern. Méd.* Janv. 1954, 40, 1, 26-32.

65 — MONSALLIER (J.-F.) : Les septicémies à bacilles gram négatifs. *E.M.C. Maladies Infectieuses.* D. 10, 8016.

66 — MOREL (C.), FREYMUTH (F.), PUJOL (M.) : Le pyocyanique hospitalier. *J. Méd. Caen.* 1968, 3, 4, 183.23.

67 — NEU (H.C.) and SWARZ (H.) : Carbenicillin : use in serious infections caused by Pseudomonas. *Clin. Res.* 1969, XVII, 372.

68 — NEWSON (S.W.B.) : Carbenicillin - resistant Pseudomonas. *Lancet.* 1969, 2, 1141.

69 — PHILLIPS (I.) : Infection post-opératoire des voies respiratoires par Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1966, 23, 7443, 903-904.

70 — PHILLIPS (I.), SPENCER (G.) : Infection croisée à Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1965, 7425, 1325-1327.

71 — PLAOUTINE (J.) : Les infections à pyocyanique. Problèmes épidémiologiques. Thèse Méd. Paris, 1965.

72 — REINARZ (J.A.), PIERCE (A.K.), MAYS (B.B.), SANFORD (J.P.) : The potential role of in hosocomial therapy equipment in hosocomial pulmonary infection. *J. Clin. Invest.* 1965, 44, 831.

73 — ROLINSON (G.N.) et SUTHERLAND (R.) : Carbenicillin, a new semisynthetic penicillin active against Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrobial. Agents et Chemotherapy.* 1967, 605.

74 — ROTTINI (G.), PASTORELLI (S.) : Pleuro-pneumonie à pyocyaniques survenue au décours d'une typhoïde traitée par le Chloramphénicol et les cortisoniques. *Minerva Méd.* Juin 1962, 53, 50, 1986-1989.

75 — ROUCHER (F.) : L'antibiothérapie est-elle vraiment nécessaire dans la protection contre les complications septiques post-opératoires ? *Press. Méd.* 1968, 76, 377.

76 — ROUSSEL (Cl.) : Des méningites à pyocyaniques et leurs traitements. Thèse Lille, 1961.

77 — SABATH (L.D.), ABRAHAM (E.P.) : Synergistic action of penicilline and cephalosporins against Pseudomonas Pyocyanea. *Nature (London),* 1964, 204, 1066.

78 — SANDURSKY (W.R.) : Infections pyocyaniques : origine et culture des germes, spécialement dans les infections chirurgicales. *Amer. Surg.* 1961, 153, 6, 996-1005.

79 — SMITH (H.B.H.), TUFFNELL (P.G.) : Pseudomonas Aeruginosa dans l'infection respiratoire. Endogène ou exogène. *Canad. Anaesth. Soc. J.* Sept 1970, 17, 5, 516-521.

80 — STANLEY M. : Bacillus pyocyaneus infections. A review, report of cases, and discusion of newer therapy including Streptomycin. *Amer. J. Méd.* 1947, 2, 253, 347.

81 — SONNE (M.) and JAWET (E.) : Combined action of Carbenicillin and Gentamicin on Pseudomonas Aeruginosa in vitro. *Appl. Microbiol.* 1969, 17, 893.

82 — STEG (A.), ABOULKER (P.) : Infections urinaires à bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, XII, 1923-1932.

83 — STEPHENSON (J.B.P.) : Resistance of Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1969, 1, 1098.

84 — TAIEB (M.) : Les infections oculaires à pyocyanique. Thèse Méd. Paris, 1964

85 — TILLOSTON (J.R.), LERNER (A.M.) : Pneumonias caused by gram negative bacilli. *Medicine* (Balt.), 1966, 48, 65.

86 — TILLOSTON, LERNER (A.M.) : Caractères des pneumonies non bactérémiques à pseudomonas. *Ann. Int. Méd.* Fév. 1968, 68, 2, 295-305.

87 — TIMES (J.G.), CASTELMAN (B.) : Infiltrat du lobe supérieur droit et masse nasopharyngée après transplantation rénale : septicémie à Pseudomonas, infarctus septique du poumon droit. *New England. J. Méd.* Nov. 1969, 281, 19, 1059-1069.

88 — TRAPNELL (D.H.) : Pseudomonas Pyocyanea meningitis successfully treated with polymixin. *The Lancet.* 10 av. 1954, 266, 6815, 755.

89 — VACHON-BAZIN : Choc infectieux. Diagnostic clinique et traitement. *Rev. Prat.* 1969, 22, 3191-3198.

90 — VAN DE CASTEELE (J.), ROUVILLOIS SOOTS (G.) : Premier Colloque européen sur l'hospitalisme. Paris, Déc. 1966.

91 — VERLIAC (F.) : Septicémies à bacilles pyocyaniques. Symptômes et évolution. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1877-1887.

92 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), AMSTUZ : L'hospitalisme en réanimation respiratoire. *Presse Méd.* 1963, 46, 2195-2198.

93 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), ROCHANT (H.), VACHON (F.) : Sur 28 cas d'infections sévères à bacilles gram négatifs. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1964, 114, 8, 693-708.

94 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), DUVAL (J.), AMSTUTZ (Ph.), COULAUD (J.-P.), EMILE (J.), VACHON (F.) : Infections iatrogènes hospitalières. *Presse Méd.* 1967, 75, 38, 1875-1878.

95 — VIC-DUPONT, LISSAC (J.), AMSTUTZ (Ph.) : L'infection à pyocyaniques en réanimation respiratoire. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1909-1920.

96 — VIC-DUPONT, DUVAL (J.), VACHON (F.), CARBON (C.) : Place actuelle de la Gentamycine en pathologie infectieuse. *Presse Méd.* 1968, 16, 27, 1307-1310.

97 — VIEU (J.-F.) : La lysotypie et la pyocyanotypie de Pseudomonas Aeruginosa dans sa pathogénie. *Presse Méd.* Oct. 1970, 78, 1933-1934.

99 — WAISBREN (B.A.), LEPLEY (J.) : Antibiotics and gammaglobulin in Pseudomonas infections. *Arch. Intern. Méd.* 1962, 109, 116-120.

100 — WILLIAMS (R.), WILLIAMS (E.D.), HYAMS (D.E.) : Cross infection with Pseudomonas Pyocyanea. *Lancet 1.* 1960, 376.

101 — YOW (S.M.) et coll. : A comparaison of the sensitivity of Pseudomonas Aeruginosa to various antibiotics. *Antibiotics and Chemothrapy.* Juil. 1953, 3, 7, 709.

graves à Bacilles gram négatifs et de l'associer à un autre antibiotique.

La Carbénicilline s'administre par voie intra-veineuse, à la dose de 30 g par 24 heures ; les injections étant effectuées toutes les 6 heures, ou par perfusion veineuse de 10 g toutes les 8 heures.

Son emploi est encore limité par les difficultés d'approvisionnement liées à la non commercialisation du produit en France.

III. — MODALITES THERAPEUTIQUES

Chez nos quatre malades, les souches de Bacilles Pyocyaniques isolées, se sont révélées sensibles à la Colimycine-Gentamycine et pour l'observation n° 3, la seule où elle a été testée, à la Carbénicilline.

Nous avons, en principe, utilisé l'association Gentamycine par voie intra-musculaire à la dose de 80 à 120 mg et Colimycine également par voie intra-musculaire à 4 millions d'unités par jour. C'est seulement devant l'échec de cette association, que nous avons été amenés à employer la Carbénicilline en perfusion intra-veineuse : nous avons utilisé la Carbénicilline en sous-dosage vrai, une fois au début de l'utilisation de ce médicament, relatif chez une malade au décours d'une insuffisance rénale post-thérapeutique.

Chez deux malades, nous avons de plus employé l'injection intra-cavitaire par ponction transpariétale : une fois, trois injections de deux millions de Colimycine tous les deux jours, interrompues près l'apparition d'un pneumothorax, l'autre fois, six injections de l'association de Gentamycine Sulfamethoxypyrilazine, interrompues par l'apparition de l'insuffisance rénale.

— *Résultats :* Nous avons obtenu :

* *Un échec complet* chez un malade présentant une suppuration diffuse pleuro-pulmonaire. L'association Gentamycine-Carbénicilline n'a amené aucune amélioration et l'hémorragie terminale paraît directement liée à la suppuration elle-même.

* *Deux très bons résultats* : observations n° 1 et n° 2, sur des suppurations uniques, relativement limitées ; l'association Colimycine-Gentamycine poursuivie pendant deux mois n'a provoqué aucun effet secondaire et a permis le nettoyage complet des lésions.

* *Un bon résultat :* plus difficile à obtenir dans l'observation n° 3 : chez cette malade, présentant deux gros abcès apicaux avec forte nécrose parenchymateuse, l'association Gentamycine-Kanamycine, puis Gentamycine-Colimycine, n'a permis qu'un arrêt de l'accroissement initial des cavités. De plus, s'est installé une tubulopathie qui n'a pas été formellement rapportée à l'emploi de ces antibiotiques, mais qui a néanmoins, imposé leur arrêt. Par contre, l'utilisation de la Carbénicilline a paru démontrer une activité supérieure, puisqu'elle a entraîné la guérison de la malade avec la persistance de deux petites cavités détergées.

Sans que l'on puisse tirer de conclusions formelles de cette courte série, il semble toutefois ressortir qu'aux doses thérapeutiques usuelles, la Carbénicilline, lorsque la souche est sensible, a paru avoir in vivo une action supérieure à celle de la Colimycine et de la Gentamycine. Les injections locales semblent hâter la stérilisation des lésions. Par contre, les infections très étendues paraissent encore au-dessus des possibilités thérapeutiques.

CONCLUSION

Nous avons rapporté quatre observations de suppurations pulmonaires primitives à Bacille Pyocynanique, en raison de la rareté traditionnelle de ces affections.

Bien qu'elles restent peu fréquentes, l'importance relative des infections à Pseudomonas Aeruginosa paraît augmenter dans le cadre des suppurations pulmonaires. Ce sont les seuls abcès du poumon observés à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE, au cours des derniers mois. Elles apparaissent comme des maladies iatrogéniques, complications des hospitalisations prolongées.

La Carbénicilline, malgré le taux de Bacilles Pyocynaniques qui lui sont initialement résistants, apparaît comme un progrès incontestable dans le traitement de ces affections qui restent graves. Son intérêt semble provenir par rapport aux autres antibiotiques classiquement actifs vis-à-vis du Bacille Pyocyanique, la Gentamycine et la Colimycine :

— de son efficacité peut-être supérieure aux doses usuelles,

— de sa toxicité moindre.

En dehors de la sensibilité des souches, le pronostic reste essentiellement lié à la diffusion de l'infection et à l'atteinte de l'état général.

Vu : Le Président de Thèse :

Professeur A. DELAUDE.

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse le 14 Juin 1971

Le Président de l'Université
Paul Sabatier.

Signé : L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 – AUBERTIN (E.), TESSIER (R.), DU PASQUIER-MARTRE (Ph.), AUBERTIN (J.), MOREAU DESCAMPS (F.) : Suppuration pulmonaire à pyocyanique et hospitalisme. *J. Méd.*, Bordeaux 1963, 140, 1351-1360.

2 — BASTIN (R.) : Quelques aspects de l'infection due au bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1899-1907.

3 — BEERENS (H.), LAINE (E.), DELANDT-SHEER-ARNOTT : Traitement d'une méningite à pyocyanique rebelle au xantibiotiques fungiques. Guérison par l'association Polymyxino-Sulfaméthylthiodiaxol intra rachidien. *Lille Médical.* Juin 1956, 1, 2, 75-78.

4 — BELL (S.M.) et SMITH (D.D.) : Résistance of Pseudomonas Aeruginosa to Carbenicillin. *Lancet.* 1969, 1, 753.

5 — BERTOYE (A.), COURTIEU (A.L.) : Traitement des infections à bacilles pyocyaniques par des bactériophages adaptés par sélection. *J. Méd.* Lyon, 1960, 41, 732-759.

6 — BLOOM (S.R.) : Combined carbenicillin and Gentamycin for prophylaxis of post operative infection following major abdominal surgery. *Postgrad. Méd. J.* 1969, 45, 761-766.

7 — BOURSE (R.) : Bacille Pyocyanique et antibiotiques. Thèse de Toulouse 1956. *La Presse Méd.* Décembre 1956, 84, 2060.

8 — Mme BRAUN-WALLON, GAUD et SOLA : Trois cas de panophtalmie à pyocyanique après cataracte. Soc. d'Ophtal. de Paris, 19 janvier 1957. *Sem. Hôp.* Paris. 14 avril 1957, 33, 23, 1495.

9 — BRUMFITT (W.), PERCIVAL (A.) et LEIGH (D.A.) : Clinical and Labotary studies with Carbenicillin. A new penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. *Lancet,* 1967, 1, 1289.

10 — BULGER (R.U.), KIRBY (W.M.) : Gentamicin and ampicillin synergism with other antibiotics. *Amer. J. Méd. Sci.* 246, 717, 1963.

11 — BURE (A.M.) : La Gentamycine : Contribution à l'étude de son pouvoir antibactérien. Thèse Médecine Paris. 1968.

12 — BUTTIAUX (R.) : Pseudomonas non pigmentés et achromobacter. *Ann. Inst. Past.* 1961, supp. 6, 43-58.

13 — BUTTIAUX (R.), BEERENS (H.), TACQUET (A.) : Manuel des techniques bactériologiques. Edit. Méd. Flammarion. 1962, 259-272.

14 — CARBON (C.) : Les infections à pyocyanique. *Conn. Méd.*, 1969, 7, 91.

15 — CHABBERT (Y.) : Evolution des populations bactériennes résistantes sous l'influence des antibiotiques. *Ann. Inst. Past.*, 1959, 97, 41-52

16 — COULON (M.), RAPIN (M.), BAROIS (A.), LEGALL (J.R.) : Les septicémies à bacilles gram négatifs. Données étiologiques cliniques et thérapeutiques. *Rev. Prat.* 1969, 13, 1985.

17 — DAILEY (R.H.), BENNER (E.J.) : Pneumonie nécrosante due à un Pseudomonas. *New England. J. Méd.* 15 août 1968, 279, 7, 361-362.

18 — DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), CAMIS (M.) : L'infection générale à bacille pyocyanique (Pseudomonas Aeruginosa) du nourrisson à propos de 12 observations). *Sem. Hôp.* 1950, 26, 1918-1925.

19 — DECROIX (G.), KOURILSKY (R.) et KOURILSKY (S.) : Les suppurations pulmonaires primitives avec grande destruction parenchymateuse. *J. Franç. Méd. Chir. Thor.* 1957, 11, 3, 225-257.

20 — DUVAL (J.), LAFAIX (Ch.) : Biologie du pyocyanique .*Rev. Prat.* 1962, 12, 1867-1875.

21 — DUVAL (J.), MATHIEU-SAINT-LAURENT (P.), KER ZONCUF (A.), MORA (M.) et ATLAN (G.) : L'activité antibactérienne de la Gentamycine. Sympasium Gentalline. Palma de Majorque 17-17 octobre 1969.

22 — EMMANOUILLIDOU-ARSENI (A.), KOUMENTAKOU (I.) : Viability of Pseudomonas Aeruginosa. *J. Bact.* 1964, 87, 1253.

23 — ENJALBERT (L.), LARENG (M.B.) et GOZE (A.) : La bactériologie, des suppurations pulmonaires. *Rev. Prat.* 11 mai 1970, 20, 14, 2329-2337.

24 — ERNINC (P.), WAISBREN (B.A.), KRUSE (R.) : Etude clinique et de laboratoire des infections dues à « pseudomonas aeruginosa » et autres espèces de Pseudomonas. *Am. J. Méd. Sc.* 1953, 226, 979, 525-532.

25 — FASQUELLE (R.) : Eléments de bactériologie médicale. Edit. Méd. Flammarion.

26 — FASQUELLE (R.) : Les problèmes actuels de l'identification des Pseudomonas achromobacter et des bactéries analogues. *Ann. Inst. Past.* 1961. Suppl. 6, 7-8.

27 — FEIGOLD (D.S.), OSKI (F.) : Pseudomonas infection : treatment with immune human plasma. *Arch. Intern. Méd.* Chicago. 116, 1963, 323.

28 — FEKETY (F.R.), NORMAN (P.S.), CLUFF (L.E.) : The treatment of gram negative bacillary infection with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty eight patients. *Ann. Intern. Méd.* 1962, 57, 214.

29 — FETZER (A.E.), WERNER (A.S.), HAGSTROM (J.W.) : Caractéristiques pathologiques de la pneumonie à Pseudomonas. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1967, 96, 6, 1121-1130.

30 — FORKNER (C.E.) : Pseudomonas Aeruginosa infections in Modern Medical Monographes. *Grune and Stratton, Inc,* New-York, n° 22, 1960.

31 — FORKNER (C.E.), FREI (E.), EDGCOMB (J.H.), UTZ (J.P.) : La septicémie à Pseudomonas. Observtalons sur 23 cas. *Am. J. Méd.*, déc. 1958, 25, 6, 877-889.

32 — FREOUR (P.), GERMOUTY (J.) et CARRE (J.-C.) : Pneumopathies à Pseudomonas Aeruginosa. Entretien de Bichat Médecine 1963.

33 — FREOUR (P.), GERMOUTY (J.) et KANE (A.) : Peudomonas Aeruginosa en pathologie pulmonaire. *Le Poumon et le Cœur,* 1965, XXI, 1, 65-78.

34 — FREOUR (P.), LAUMONIER (P.), CARRE (J.-C.), GERMOUTY (J.), POTAUX (L.), LAGLIN : Pneumopathie et pleurésie purulente graves à Pseudomonas Aeruginosa. Traitement médical et lobectomie : guérison. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.* 1963, 17, 239-248.

35 — GASCARD (E.), DELBOY (C.), FRAISSE (P.) : Infections respiratoires à bacilles pyocyaniques (à propos de huit observations). *Marseille Méd.* 1963, 100, 12, 1241-1262.

36 — GAUVREAU (L.), MOREAU (A.) : Action de la Polymyxine sur les infections à Pseudomonas Aeruginosa (sept observations). *Laval Méd.* 1958, 12, 1933-1936.

37 — GUILIANO (U.), D'ALFONSO (G.), CATENA (E.), MELILLO (G.) : La flore bactérienne et myconique dans les suppurations pulmonaires. *Arch. Phtisiol.,* juillet 1959, 14, 586-603.

38 — GRIEBLE (H.G.), COLTON (F.R.), BIRD (J.), TOIGO (A.), GRIFFITH (L.G.) : Humidificateurs à fines particules et infections à Pseudomonas Aeruginosa (dans une unité de soins intensifs respiratoires). *New England J. Méd.,* mars 1970, 282, 10, 531-535.

39 — HAROLD (C.), NEU (M.D.) and HERBERT SWARZ (M.C.) : Carbenicillin : clinical and laboratory experience with a parenterally administered Penicillin for treatment of Pseudomonas infection. *Annals of Int. Méd.* 1969, 71, 903-911.

40 — HUMAIR (L.), KORALNIK (D.) : Pneumonie abcédante à pyocyanique. *Rev. Méd. Suisse Romande,* sept. 1965, 85, 9, 681-688.

41 — HURIEZ (Cl.), DESMONS (F.), JAMAIN (Cl.) : Résultats thérapeutiques de l'application locale de Polymyxine sur diverses ulcérations. *Soc. Derm. Syphil.,* 10 juillet 1958, in *Bull. Soc. Fr. Derm. Syphyl.,* août-octobre 1958, 4, 528-532.

42 — JACQUES (L.), MONSAINGEON (A.) : Infection à Pseudomonas Aeruginosa chez les brûlés. *Bull. Inserm.* 1967, 22, 1.

43 — JAMBON-GROS (Cl.), BERTRAND (L.), ROUX (J.), TEMPLE (J.-P.) : Méningites post-opératoires à bacilles pyocyanique (Pseudomonas fluorescents). Essai de traitement par l'aérosporine (Polymyxine B). *Soc. des Sc. Méd. Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen.* 23 janv. 1953, in *Press. Méd.,* 16 mai 1953, 713.

44 — JAGDSCHIAN (V.), FRITZCHE (I.) : Résultats du traitement d'infections à pyocyaniques par les Polymyxines en chirurgie thoracique. *Munch. Méd. Wschr.* 1958, 39, 1488-1490.

45 — JOFFE (N.) : Aspect radiologique de la pneumonie primitive à Pseudomonas Aeruginosa chez les malades ventilés mécaniquement. *Am. J. Roentgenol.* Oct. 1969, 107, 2, 305-312.

46 — JOHNSON (D.C.) : Abcès du poumon dû à Pseudomonas Pyocyanea. *Méd. J. Australia.* Nov. 1966, 53, 22, 1039-1040.

47 — JONES (R.U.) et LOWBURY (E.J.L.) : Prophylaxie and therapy for Pseudomonas Aeruginosa Infection with Carbenicillin and with Gentamycin. *Brit. Méd. J.* 1967, 3, 79.

48 — KNUDSEN (E.T.), ROLINSON (G.N.) et SUTHERLAND (R.) : Carbenicillin : a new semisynthetic penicillin active against Pseudomonas Pyocyanea. *Brit. Méd. J.* 1967, 3, 75.

49 — LABORDE (H.F.), DEFAJARDO (C.L.) : Pseudomonas Vaccine I. Preparation and essay. *J. Bact.* 1965, 90, 290.

50 — LAPRESLE (Cl.) : Prophylaxie et traitement des infections à bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1933-1936.

51 — LECHARPENTIER (J.-M.) : Contribution à l'étude du traitment des suppurations thoraciques à Pyocyanique. Intérêt de la Polymyxine (à propos de deux cas). Thèse Paris, 1960.

52 — LEMOYNE (J.), FLEURY (P.) : Otite chronique à Pseudomonas Aeruginosa (bacille pyocyanique). *Ann. O.R.L.* Juin 1959, 76, 6, 474-479.

53 — LEMENAGER (J.), BEZARD (J.). : Un cas de suppuration thoracique à pyocyanique. Intérêt de l'administration locale de la Polymyxine. *B. Rev. Méd. Normandes.* Fév. 1960, 2, 2, 136-139.

54 — LEMENAGER (J.), BEZARD (J.), LECHARPENTIER (J.-M.) : L'infection à pyocyanique en chirurgie thoracique. *Sem. Hôp. Paris* 1960, 36, 34-35, 2043-2048.

55 — LEPINTRE (Y.): Méningites à pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, 17, 1889-1898.

56 — LIEBERSON (A.D.), WINTER (L.W.), BEHNKE (R.H.), MARTIN (R.R.) : Pneumonie extensive à Pseudomonas répondant finalement à la thérapeutique par la Polymyxine. *Am. Rev. Resp. Dis.* Oct. 1969, 100, 4, 558-564.

57 — LIU (P.V.) : Factors that influence toxigenicity of Pseudomonas Aeruginosa. *J. Bact.* 1964, 88, 1421.

58 — LOWBURY (E.T.L.), KIDSON (A.), LILLY (H.A.), AYLIFFE (G.A.J.), and JONES (R.J.) : Sensitivity of Pseudomonas Aeruginosa to antibiotic; emergence of strains highly resistant to Carbenicillin. *Lancet.* 1969, 2, 448.

59 — MACPHERSON : Oxygen Therapy. Am unsuspected source of hospital infections ? *J.A.M.A.* 1958, 167, 1083.

60 — MAISONNET (H.) : Journée d'information sur l'hospitalisme infectieux en chirurgie. Inst. Past. Avril 1967.

61 — MARTIN (R.), SUREAU (B.), CHABBERT (Y.), MARTIN (L.), HUTINEL (B.) : La Colimycine. *R. M. F.* 1959, 2, 161-171.

62 — MARY BARBER (M.D.), PAMELAM-WATER WORTH : Activity of Gentamycin aginst Pseudomonas and Hospital Staphilococci. *Brit. Méd. J.* 1966, 1, 203-205.

63 — MERCADIER (M.), LACQUIN (F.) : Médiastinite à Pyocyanique. Guérison par le traitement médico-chirurgical. *Pres. Méd.* 1964, 72, 1895-1896.

64 — MILLS (G.Y.), KAGEN (B.M.). Chicago. Effets de la Polymyxine B par voie buccale sur le bacille pyocyanique du tractus intestinal. *Intern. Méd.* Janv. 1954, 40, 1, 26-32.

65 — MONSALLIER (J.-F.) : Les septicémies à bacilles gram négatifs. *E.M.C. Maladies Infectieuses.* D. 10, 8016.

66 — MOREL (C.), FREYMUTH (F.), PUJOL (M.) : Le pyocyanique hospitalier. *J. Méd. Caen.* 1968, 3, 4, 183.23.

67 — NEU (H.C.) and SWARZ (H.) : Carbenicillin : use in serious infections caused by Pseudomonas. *Clin. Res.* 1969, XVII, 372.

68 — NEWSON (S.W.B.) : Carbenicillin - resistant Pseudomonas. *Lancet.* 1969, 2, 1141.

69 — PHILLIPS (I.) : Infection post-opératoire des voies respiratoires par Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1966, 23, 7443, 903-904.

70 — PHILLIPS (I.), SPENCER (G.) : Infection croisée à Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1965, 7425, 1325-1327.

71 — PLAOUTINE (J.) : Les infections à pyocyanique. Problèmes épidémiologiques. Thèse Méd. Paris, 1965.

72 — REINARZ (J.A.), PIERCE (A.K.), MAYS (B.B.), SANFORD (J.P.) : The potential role of in hosocomial therapy equipment in hosocomial pulmonary infection. *J. Clin. Invest.* 1965, 44, 831.

73 — ROLINSON (G.N.) et SUTHERLAND (R.) : Carbenicillin, a new semisynthetic penicillin active against Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrobial. Agents et Chemotherapy.* 1967, 605.

74 — ROTTINI (G.), PASTORELLI (S.) : Pleuro-pneumonie à pyocyaniques survenue au décours d'une typhoïde traitée par le Chloramphénicol et les cortisoniques. *Minerva Méd.* Juin 1962, 53, 50, 1986-1989.

75 — ROUCHER (F.) : L'antibiothérapie est-elle vraiment nécessaire dans la protection contre les complications septiques post-opératoires ? *Press. Méd.* 1968, 76, 377.

76 — ROUSSEL (Cl.) : Des méningites à pyocyaniques et leurs traitements. Thèse Lille, 1961.

77 — SABATH (L.D.), ABRAHAM (E.P.) : Synergistic action of penicilline and cephalosporins against Pseudomonas Pyocyanea. *Nature (London),* 1964, 204, 1066.

78 — SANDURSKY (W.R.) : Infections pyocyaniques : origine et culture des germes, spécialement dans les infections chirurgicales. *Amer. Surg.* 1961, 153, 6, 996-1005.

79 — SMITH (H.B.H.), TUFFNELL (P.G.) : Pseudomonas Aeruginosa dans l'infection respiratoire. Endogène ou exogène. *Canad. Anaesth. Soc. J.* Sept 1970, 17, 5, 516-521.

80 — STANLEY M. : Bacillus pyocyaneus infections. A review, report of cases, and discusion of newer therapy including Streptomycin. *Amer. J. Méd.* 1947, 2, 253, 347.

81 — SONNE (M.) and JAWET (E.) : Combined action of Carbenicillin and Gentamicin on Pseudomonas Aeruginosa in vitro. *Appl. Microbiol.* 1969, 17, 893.

82 — STEG (A.), ABOULKER (P.) : Infections urinaires à bacille pyocyanique. *Rev. Prat.* 1962, XII, 1923-1932.

83 — STEPHENSON (J.B.P.) : Resistance of Pseudomonas Aeruginosa. *Lancet.* 1969, 1, 1098.

84 — TAIEB (M.) : Les infections oculaires à pyocyanique. Thèse Méd. Paris, 1964

85 — TILLOSTON (J.R.), LERNER (A.M.) : Pneumonias caused by gram negative bacilli. *Medicine* (Balt.), 1966, 48, 65.

86 — TILLOSTON, LERNER (A.M.) : Caractères des pneumonies non bactérémiques à pseudomonas. *Ann. Int. Méd.* Fév. 1968, 68, 2, 295-305.

87 — TIMES (J.G.), CASTELMAN (B.) : Infiltrat du lobe supérieur droit et masse nasopharyngée après transplantation rénale : septicémie à Pseudomonas, infarctus septique du poumon droit. *New England. J. Méd.* Nov. 1969, 281, 19, 1059-1069.

88 — TRAPNELL (D.H.) : Pseudomonas Pyocyanea meningitis successfully treated with polymixin. *The Lancet.* 10 av. 1954, 266, 6815, 755.

89 — VACHON-BAZIN : Choc infectieux. Diagnostic clinique et traitement. *Rev. Prat.* 1969, 22, 3191-3198.

90 — VAN DE CASTEELE (J.), ROUVILLOIS SOOTS (G.) : Premier Colloque européen sur l'hospitalisme. Paris, Déc. 1966.

91 — VERLIAC (F.) : Septicémies à bacilles pyocyaniques. Symptômes et évolution. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1877-1887.

92 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), AMSTUZ : L'hospitalisme en réanimation respiratoire. *Presse Méd.* 1963, 46, 2195-2198.

93 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), ROCHANT (H.), VACHON (F.) : Sur 28 cas d'infections sévères à bacilles gram négatifs. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1964, 114, 8, 693-708.

94 — VIC-DUPONT, MONSALLIER (J.-F.), DUVAL (J.), AMSTUTZ (Ph.), COULAUD (J.-P.), EMILE (J.), VACHON (F.) : Infections iatrogènes hospitalières. *Presse Méd.* 1967, 75, 38, 1875-1878.

95 — VIC-DUPONT, LISSAC (J.), AMSTUTZ (Ph.) : L'infection à pyocyaniques en réanimation respiratoire. *Rev. Prat.* 1962, 12, 1909-1920.

96 — VIC-DUPONT, DUVAL (J.), VACHON (F.), CARBON (C.) : Place actuelle de la Gentamycine en pathologie infectieuse. *Presse Méd.* 1968, 16, 27, 1307-1310.

97 — VIEU (J.-F.) : La lysotypie et la pyocyanotypie de Pseudomonas Aeruginosa dans sa pathogénie. *Presse Méd.* Oct. 1970, 78, 1933-1934.

99 — WAISBREN (B.A.), LEPLEY (J.) : Antibiotics and gammaglobulin in Pseudomonas infections. *Arch. Intern. Méd.* 1962, 109, 116-120.

100 — WILLIAMS (R.), WILLIAMS (E.D.), HYAMS (D.E.) : Cross infection with Pseudomonas Pyocyanea. *Lancet 1.* 1960, 376.

101 — YOW (S.M.) et coll. : A comparaison of the sensitivity of Pseudomonas Aeruginosa to various antibiotics. *Antibiotics and Chemothrapy.* Juil. 1953, 3, 7, 709.